

Е. И. Кравцова, И. И. Куценко, Н. В. Колесникова, О. В. Томина, Е. А. Зубко.  
Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>



© Коллектив авторов, 2020

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

Е. И. Кравцова\*, И. И. Куценко, Н. В. Колесникова, О. В. Томина, Е. А. Зубко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

## Аннотация

**Цель.** Оценить клинико-иммунологические особенности раннего гестационного периода у пациенток с аденомиозом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 110 пациенток с первой спонтанно наступившей беременностью в сроках 6–9 недель. 75 беременных, анамнез которых был отягощен аденомиозом 1-й степени, распределены в две группы: 1-ю группу составили 43 пациентки с угрожающим выкидышем, во 2-ю группу были включены 32 пациентки без угрозы прерывания беременности. В 3-ю группу (контрольную) вошли 35 беременных без отягощенного анамнеза с физиологически протекающей беременностью. Исследован цитокиновый профиль периферической крови и цервикальной слизи, а также уровень антимикробного пептида LL-37 (кателицидин).

**Результаты.** У беременных с аденомиозом 1-й степени при физиологически протекающей беременности в 1-м триместре наблюдается провоспалительный сдвиг цитокинового баланса и также повышенная проангиогенная активность, определяемая отношением VEGF-R2/VEGF-A. Угрожающий выкидыш при наличии аденомиоза сопровождается статистически значимыми изменениями цитокинового профиля, снижением проангиогенной активности и повышенным уровнем LL-37 цервикальной слизи.

**Заключение.** Беременность на фоне аденомиоза 1-й степени в отсутствие других факторов риска более чем в половине случаев осложняется угрожающим выкидышем. Выявленные клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь требуют дальнейшего углубленного изучения, так как могут свидетельствовать о наличии у пациенток с аденомиозом хронического эндометрита, не определяемого неинвазивными методами исследования.

**Ключевые слова:** аденомиоз, первый триместр беременности, угрожающий выкидыш, цитокины, кателицидин

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Кравцова Е.И., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Томина О.В., Зубко Е.А. Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 81–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>

Поступила 28.01.2012

Принята после доработки 06.03.2020

Опубликована 28.04.2020

# CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

Elena I. Kravtsova\*, Irina I. Kutsenko, Natal'ya V. Kolesnikova, Oksana V. Tomina, Ekaterina A. Zubko

Kuban State Medical University,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the clinical and immunological features of the early gestational period in patients with adenomyosis.

**Materials and methods.** The study included 110 patients with first spontaneous pregnancy in 6–9 weeks. 75 pregnant women with a history of grade 1 adenomyosis were divided into two groups: group 1 comprised 43 patients with a threatened miscarriage, group 2 included 32 patients without a threat of pregnancy termination. Group 3 (control) included 35 pregnant women without a burdened history with a physiological pregnancy course. The cytokine profile of peripheral blood and cervical mucus was studied, as well as the level of LL-37 (cathelicidin) antimicrobial peptide.

**Results.** A pro-inflammatory shift of the cytokine balance as well as increased pro-angiogenic activity, determined by the VEGF-R2 / VEGF-A ratio, were observed in pregnant women with grade 1 adenomyosis during a physiologically ongoing pregnancy in the 1st trimester. A threatened miscarriage in the presence of adenomyosis is accompanied by statistically significant changes in the cytokine profile, a decrease in pro-angiogenic activity and an increased level of LL-37 in cervical mucus.

**Conclusion.** Pregnancy with adenomyosis of the 1st degree, in the absence of other risk factors, is complicated by a threatened miscarriage in more than half of cases. The revealed clinical and immunological aspects of early reproductive losses require further in-depth study, since these signs may indicate the presence of chronic endometritis in patients with adenomyosis not determined by non-invasive research methods.

**Keywords:** adenomyosis, the first trimester of pregnancy, threatened miscarriage, cytokines, cathelicidin

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kolesnikova N.V., Tomina O.V., Zubko E.A. Clinical and immunological aspects of early reproductive losses in patients with adenomyosis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 81–91 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>

Submitted 28.01.2020

Revised 06.03.2020

Published 28.04.2020

## Введение

Одной из основных задач акушерства является снижение репродуктивных потерь в раннем гестационном периоде, а также последующих акушерских осложнений, обусловленных первичной плацентарной недостаточностью, формирующейся в первом триместре беременности. Именно на этих сроках беременности происходит развитие экстраэмбриональных структур, закладка тканей и органов

эмбриона, во многом определяющих дальнейший гестационный процесс, состояние плода и новорожденного. По данным литературы, ранние репродуктивные потери составляют от 10 до 25% от общего числа наступивших беременностей. При этом данный показатель достаточно устойчив, несмотря на применение современных комплексных методов диагностики и профилактики невынашивания. Среди причин преждевременного завершения

гестации традиционно выделяют хромосомные дефекты эмбриона, эндокринные, инфекционные и анатомические нарушения, а также социально-бытовые, иммунологические и тромбофилические факторы. Но достаточно часто после исключения всех вышеперечисленных причин генез привычного выкидыша считают идиопатическим (неясным). Безусловно, генетически обусловленные потери играют главенствующую роль в потере беременности на презембриональной и ранней эмбриональной стадиях развития, приводя к 70% случаев привычного невынашивания [1]. Однако при исключении генетического фактора потеря беременности может быть вызвана комплексом причин, при которых происходит срыв компенсаторных механизмов, способствующих ее благополучному прогрессированию [2]. С этой точки зрения аденомиоз, полиэтиологическое заболевание, в развитии которого участвует комплекс эндокринных, иммунных, анатомических факторов [3], вполне может послужить той основой, на фоне которой формируется аномальное развитие хориона, приводящее впоследствии к угрозе прерывания, ранней потери беременности [4]. Результаты систематического обзора и метаанализа, проведенного Bruun M.R. и соавт. в 2018 году, показали, что для женщин с аденомиозом характерно повышение вероятности преждевременных родов и рождения детей с низкой для гестационного возраста массой тела по сравнению со здоровыми женщинами [5]. Однако это исследование касалось в основном пациенток со 2-й и 3-й степенями аденомиоза, тогда как данные о влиянии аденомиоза 1-й степени практически отсутствуют, что связано с неспецифичностью клинической картины и сложностью неинвазивной диагностики заболевания. В результате данная нозология не учитывается как фактор риска ранних репродуктивных потерь и последующих осложнений гестационного периода.

**Цель исследования:** оценить клинико-иммунологические особенности раннего гестационного периода у пациенток с аденомиозом.

#### Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование в период 2017–2019 гг. на клинических и лабораторных базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, включающее клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 75 первобеременных (основная группа) со спонтанно наступившей

беременностью в сроках 6–9 недель, у которых на этапе предгравидарного обследования был выявлен аденомиоз 1-й степени. Из них 43 пациентки (57,3%) при взятии на учет имели клинические и/или ультразвуковые признаки угрожающего выкидыша, что и послужило принципом формирования клинических групп.

1-я группа — беременные с аденомиозом 1-й степени (угрожающий выкидыш) (n = 43);

2-я группа — беременные с аденомиозом 1-й степени (физиологически протекающая беременность) (n = 32);

3-я группа (контроль) — здоровые первобеременные в сроках 7–9 недель со спонтанно наступившей беременностью (n = 35).

Критерии включения: возраст от 18 до 34 лет, спонтанно наступившая первая беременность, отсутствие гормональной терапии в течение года, перинатальный фактор риска не более 4 баллов.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 34 лет; повторнобеременные и повторнородящие; миома матки, пороки развития и рубец на матке, острые и хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов в анамнезе, наличие положительной ПЦР на ДНК хламидий, генитальных микоплазм, вируса простого герпеса и цитомегаловируса, тяжелая и среднетяжелая хроническая экстрагенитальная патология, наличие наследственных тромбофилий высокого риска (дефицит антитромбина III, мутация фактора V (Лейден), мутация протромбина (G20210A), снижение уровня протеинов C и S, антифосфолипидный синдром).

Диагноз «аденомиоз 1-й степени» был выставлен на предгравидарном этапе применением способа ранней неинвазивной диагностики аденомиоза [6], включающего ультразвуковую визуализацию «переходной зоны», определением индекса резистентности маточных артерий (IRma) до и после функциональной нагрузочной пробы и определения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A) в аспирате цервикальной слизи. При наличии сочетанного выявления толщины «переходной зоны» более 5 мм, КФП более 1,2 у.е и уровня VEGF-A более 70 пг/мл верифицировали наличие аденомиоза 1-й степени.

При первой явке всем беременным проведено клинико-лабораторное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н и ультразвуковое исследование с цервикометрией

и доплерометрией кровотока в маточной артерии. Дополнительно исследован цитокиновый профиль периферической крови и цервикальной слизи, а также уровень антимикробного пептида LL-37 (кателицидин). Уровни цитокинов (IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , VEGF-A, VEGF-R2) в сыворотке крови и/или цервикагинальной слизи (пг/мл) у всех пациенток определяли методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО «БЕКТОР-БЕСТ»), уровень антимикробного пептида LL-37 методом ИФА набором Hbthuman LL-37 ELISA на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов фирмы BCM Diagnostics (Нидерланды). Рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ) как отношение IL-6/IL-10, у.е. и проангиогенный индекс как отношение VEGF-R2/VEGF-A, у.е.

Анализ полученных результатов осуществляли в программе Statistica версия 10.0, (StatSoft, Inc., США). Распределение числовых признаков проверяли на соответствие нормальному закону распределения числовых значений графически и по критерию Шапиро — Уилка. При соответствии числового распределения признака нормальному закону сравнение осуществляли с помощью критерия Стьюдента. В случае отклонения исследуемого распределения от нормального закона распределения проверку статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни. В случае установления различий показателей для трех групп применяли критерий Краскела — Уоллеса. Данные представлены в виде Me [25; 75], где Me — это медиана, 25 и 75 — это значения 25-го и 75-го процентилей, или в виде (M  $\pm$  SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение или среднеквадратическое отклонение. Сравнение относительных показателей (частот) для групп проводили с помощью критерия хи-квадрат с поправками на абсолютные значения в режиме четырехпольной и многопольной таблиц сопряженности. Отличия были статистически значимы при значении  $p < 0,05$ . Ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) использовали для оценки интенсивности корреляционной связи.

### Результаты и обсуждение

Пациентки клинических и контрольной групп были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток 1-й группы составил  $26,5 \pm 3,5$  года, 2-й группы —  $27,2 \pm 4,0$  года, группы контроля  $26,7 \pm 4,1$  года,  $p = 0,42$ .

Первая явка для взятия на учет по беременности колебалась от 6 до 9 недель беременности. Клиника угрожающего выкидыша у пациенток 1-й группы выражалась в наличии болевого синдрома у 34 (47,2%) беременных, сукровичных и скудных мажущих кровянистых выделений у 34 (47,2%) пациенток, у 9 (20,9%) пациенток клинических симптомов выявлено не было, но при ультразвуковом обследовании обнаружена субхориальная гематома.

Несмотря на проводимое лечение согласно клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» МЗ РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482, у 5 (11,6%) завершилась самопроизвольным выкидышем у 4 (9,3%) пациенток и замершей беременностью у 1 (2,3%) пациентки.

Также у 24 (55,8%) пациенток 1-й группы и у 14 (43,7%) беременных 2-й группы наблюдались рвота беременных легкой и умеренной степени (для парного сравнения по критерию хи-квадрат  $p = 0,302$ ). В группе контроля рвота беременных легкой степени отмечалась у 9 (25,7%) пациенток (для сравнения трех групп по критерию хи-квадрат  $p = 0,028$ ). Обращала на себя внимание значимая частота манифестного железодефицита (18,6% — 1-я группа и 18,7% — 2-я группа) (для парного сравнения по критерию хи-квадрат  $p = 0,777$ ) у беременных с аденомиозом, тогда как в группе контроля частота железодефицитной анемии составила 8,5% (для сравнения трех групп по критерию хи-квадрат  $p = 0,395$ ). Вероятно, это связано с особенностями менструального цикла пациенток с аденомиозом, который характеризуется более длительной и обильной кровопотерей. Дискинезия толстого кишечника по гипомоторному типу, приводящая к упорной констипации, отмечена у 16,2% беременных 1-й группы и у 15,6% пациенток 2-й группы (для парного сравнения по критерию хи-квадрат  $p = 0,809$ ), тогда как в группе контроля частота данного синдрома составила 2,8% (для сравнения трех групп по критерию хи-квадрат  $p = 0,138$ ). Эхографические маркеры невынашивания беременности, включающие гипертонус миометрия, изменение желтого тела и патологию экстраэмбриональных структур, визуализировались у пациенток обеих клинических групп, но с разной частотой встречаемости.

Так, гипертонус миометрия визуализировался у 40 (93,1%) пациенток 1-й группы и только у 2 (6,2%) пациенток 2-й группы,  $p < 0,001$ . Средний диаметр желтого тела статистически значимо не отличался по группам: в 3-й (контрольной)

группе пациенток составил среднем  $24,4 \pm 2,2$  мм, в 1-й группе —  $21,3 \pm 5,3$  мм и во 2-й группе  $23,3 \pm 2,3$  мм,  $p = 0,32$ . Но при этом у 12 пациенток (27,9%) 1-й группы желтое тело не визуализировалось, у 12 (27,9%) ширина периферического контура желтого тела была уменьшена до 2,3 мм и меньше, а у 3 (6,9%) пациенток желтое тело было кистозно изменено.

В группе контроля хорион чаще располагался по передней стенке — 43,7% случаев, в 28,1% по задней стенке и в 31,5% в дне матки, у пациенток 2-й группы — 37,5, 28,1 и 34,3% соответственно. Превалирующей локализацией хориона у 23 беременных 1-й группы (53,4%) явилось его низкое расположение, доходящее до границы внутреннего зева. Толщина хориона у пациенток 2-й и 3-й групп (контрольной) достоверно не различалась, составив  $12,8 \pm 1,2$  и  $13,2 \pm 0,6$  мм соответственно,  $p = 0,11$ . Хорион у беременных 1-й группы был статистически значимо утолщен до  $16,2 \pm 2,1$  мм,  $p < 0,001$ , и частично фрагментирован. У 21 (48,8%) беременной с клиникой угрожающего выкидыша и аденомиозом 1-й степени выявлены субхориальные гематомы различной локализации. При корпоральном расположении гематомы скудные выделения крови из цервикального канала присутствовали у 2 беременных (4,6%), при наличии супрацервикальной гематомы — у 10 (23,2%) пациенток, причём в 2 (4,6%) случаях достаточно обильные. Отсутствие кровянистых выделений было отмечено у 9 (20,9%) беременных, в основном при наличии корпоральной субхориальной гематомы. Объем гематомы составил  $10,2 (0,6; 13,3)$  см<sup>3</sup>.

При исследовании маточного кровотока выявлено его достоверное отличие у пациенток 1-й и 2-й групп от результатов группы контроля. Так, маточный кровоток у беременных из группы контроля характеризовался симметричностью значений индекса резистентности в правой и левой маточных артериях (IR<sub>ма</sub>) и составил  $0,56 (0,53; 0,60)$  у.е. Маточная гемодинамика у беременных 2-й группы также была симметрична (разница показателей не превысила 18%), но со статистически значимым увеличением IR<sub>ма</sub> до  $0,68 (0,56; 0,72)$ ,  $p < 0,001$ . У беременных 1-й группы при наличии клиники и ультразвуковой картины угрожающего самопроизвольного выкидыша наблюдалось асимметричное снижение интенсивности маточного кровотока. Разница значений IR<sub>ма</sub> в левой и правой маточных артериях превышала 25% при статистически значимом увеличении IR<sub>ма</sub> до  $0,76 (0,65; 0,89)$  у.е. как относительно 2-й группы ( $p < 0,001$ ), так и относительно группы контроля ( $p < 0,001$ ).

При наличии ретрохориальной гематомы наиболее интенсивно страдал кровоток на стороне матки, противоположной локализации хориона.

Результаты общеклинических исследований, выполненные беременным согласно стандартному обследованию, не имели существенных различий по группам.

При анализе цитокинового профиля в периферической крови у беременных с аденомиозом, даже в отсутствие клиники угрожающего выкидыша, был значимо выше уровень провоспалительного IL6 до  $14,2 \pm 4,2$  пг/мл против группы контроля —  $8,3 \pm 1,2$  пг/мл,  $p < 0,001$ , и достоверно ниже уровень противовоспалительного IL10 до  $3,1 \pm 0,9$  против  $9,5 \pm 0,9$  соответственно,  $p < 0,001$ . Расчетный провоспалительный индекс (ПВИ) как отношение IL6/IL10 у.е. у пациенток с аденомиозом в первом триместре гестации, протекающем без осложнений, был двукратно выше по сравнению с результатами такового в группе контроля ( $1,9 \pm 0,9$  у.е. против  $0,9 \pm 0,1$  у.е.,  $p < 0,001$ ) (табл. 1). При угрожающем выкидыше в связи с трехкратным увеличением уровня IL6 ПВИ возрастал до  $8,3 \pm 1,7$  у.е. против  $0,9 \pm 0,1$  у.е. в группе контроля,  $p < 0,001$  (табл. 1).

При анализе уровня TNF $\alpha$  выявлено, что при неосложненном течении беременности у пациенток с аденомиозом как в периферической крови, так и в цервикальной слизи уровень данного цитокина, по сравнению с пациентками группы контроля, не имеет достоверных отличий,  $p = 0,54$  и  $p = 0,09$  соответственно. Напротив, при наличии угрожающего выкидыша (1-я группа) уровень TNF $\alpha$  был увеличен в два раза, представляя статистически значимую разницу с параметрами беременных как 2-й группы, так и группы контроля (3-я группа),  $p < 0,001$  (табл. 2).

VEGF-A является одним из наиболее изученных факторов ангиогенеза. VEGF-A жизненно необходим для развития организма в эмбриональном и раннем постнатальном периодах, поскольку индуцирует выработку белков-ингибиторов апоптоза Bcl-2, A1 и сурвивина клетками эндотелия. Инактивация одного аллеля VEGF-A приводит к гибели эмбриона при сроке 11–12 дней. При физиологически протекающей беременности уровень VEGF-A в периферической крови возрастает вдвое [7] по сравнению со стандартным референсным интервалом и составляет, по данным наших исследований,  $150,8 \pm 25,5$  пг/мл. При наличии аденомиоза, который сам по себе сопровождается активным неангиогенезом, у беременных отмечается статистически

**Таблица 1.** Уровень цитокинов, пг/мл и ПВИ, у.е., периферической крови у пациенток в исследуемых группах  
**Table 1.** Cytokine level, pg/ml, and proinflammatory index (PII), arb. u., in peripheral blood in patients in the studied groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 32	3-я группа (контроль), n = 35	P <sub>к-1-2 (К-У)</sub>	P <sub>к-1 (М-У)</sub>	P <sub>к-2 (М-У)</sub>	P <sub>1-2 (М-У)</sub>
IL6, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	25,9 ± 3,4 24,5 [22,7;29,3]	14,2 ± 4,2 14,4 [11,5;17,6]	8,3 ± 1,2 8,3 [7,5;9,3]		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
IL10, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	3,1 ± 0,9 3,1 [2,3;3,5]	8,3 ± 1,5 8,3 [7,4;9,3]	9,5 ± 0,9 9,0 [8,9;10,4]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,84
ПВИ, у.е.	M ± SD, Me [25;75]	8,9 ± 2,5 9,5 [6,9;10,6]	1,9 ± 0,13 1,8 [1,1;2,3]	0,9 ± 0,1 0,84 [0,77;0,99]		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

**Примечание:** (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

**Note:** (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

**Таблица 2.** Уровень TNFα, пг/мл, периферической крови и цервикальной слизи у пациенток в исследуемых группах  
**Table 2.** TNFα level, pg/ml in peripheral blood and cervical mucus in patients in the studied groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 32	3-я группа (контроль), n = 35	P <sub>к-1-2 (К-У)</sub>	P <sub>к-1 (М-У)</sub>	P <sub>к-2 (М-У)</sub>	P <sub>1-2 (М-У)</sub>
TNFα в цервикальной слизи, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	11 ± 3,5 9,6 [8,7;13,5]	7,8 ± 0,9 8,2 [7,9;8,5]	7,7 ± 1,6 7,1 [6,7;9,5]		p < 0,001	P = 0,54	p < 0,001
TNFα в периферической крови, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	23,3 ± 3,6 22,4 [21,2;24,5]	10,5 ± 1,9 9,7 [9,5;11,4]	11,6 ± 2,1 11,1 [9,6;13,8]	p < 0,001	p < 0,001	P = 0,09	p < 0,001

**Примечание:** (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

**Note:** (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

**Таблица 3.** Уровень LL37, пг/мл, периферической крови и цервикальной слизи у пациенток в исследуемых группах  
**Table 3.** LL37 level, pg/ml in peripheral blood and cervical mucus in patients in the studied groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 32	3-я группа (контроль), n = 35	P <sub>к-1-2 (К-У)</sub>	P <sub>к-1 (М-У)</sub>	P <sub>к-2 (М-У)</sub>	P <sub>1-2 (М-У)</sub>
LL37 в цервикальной слизи, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	62,4 ± 5,8 62,0 [57,0;62,2]	46,6 ± 5,9 7,8 [7,9;7,95]	42,8 ± 9,9 42,7 [40,0;42,7]		p < 0,001	p = 0,062	p < 0,001
LL37 в периферической крови, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	22,9 ± 3,7 22,0 [20,5;22,0]	20,6 ± 2,2 20,9 [20,5;22,0]	22,6 ± 5,2 21,4 [21,1;21,4]	p < 0,001	p = 0,68	p = 0,54	p = 0,53

**Примечание:** (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

**Note:** (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

более высокое содержание VEGF-A ( $207,3 \pm 31,9$  пг/мл против  $150,8 \pm 25,5$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). У пациенток с угрожающим выкидышем, напротив, — уровень VEGF-A статистически значимо ниже ( $131,6 \pm 18,3$  пг/мл,  $p < 0,001$ ).

Синтез человеческого кателицидина в различных клетках регулируется факторами роста и дифференцировки и зависит от присутствия микроорганизмов. Кателицин LL-37 является хемоаттрактантом для иммунных клеток и вызывает миграцию нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в участок воспаления. Некоторые исследователи считают, что человеческий кателицин является «сигналом тревоги» и основная его функция — активация антиген-презентирующих клеток. LL37 обладает антибактериальными, противогрибковыми

и противовирусными свойствами [6], а также участвует в активации гуморального аутоиммунного ответа, образуя комплексы с аутоантителами и кислыми фосфолипидами. Нами было выявлено, что при угрожающем выкидыше (1 группа) уровень LL-37 в периферической крови не имеет статистически значимого отличия от параметров, определяемых во 2 клинической группе и группе контроля (3 группа), и составляет  $22,8 \pm 3,7$ ,  $20,6 \pm 2,2$  и  $22,6 \pm 5,2$  пг/мл соответственно (табл. 3).

Исследование локального цитокинового баланса выявило во многом схожие тенденции. ПВИ был наиболее высоким у беременных с угрожающим выкидышем и составил  $9,5 \pm 3,1$  у.е. против  $1,8 \pm 0,8$  у.е. у беременных 2 группы ( $p < 0,001$ ) и  $0,9 \pm 1,3$  у.е. в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 4.** Проангиогенная активность по уровню факторов в цервикальной слизи у пациенток в исследуемых группах

**Table 4.** Proangiogenic activity by the level of factors in cervical mucus in patients in the study groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 38	3-я группа (контроль), n = 35	$P_{к-1-2 (К-У)}$	$P_{к-1 (М-У)}$	$P_{к-2 (М-У)}$	$P_{1-2 (М-У)}$
VEGF-A, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	131,6 ± 18,3 128,5 [122,7;128,5]	302,6 ± 55,5 300,4 [254,4; 300,4]	189,7 ± 18,2 193,0 [187,3;193,0]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
VEGF-R2, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	67,3 ± 11,7 66,0 [61,5; 66,0]	207,3 ± 31,9 207,4 [197,9; 207,4]	165,8 ± 25,8 167,2 [157,1;167,2]		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
VEGF-R2/VEGF-A	M ± SD, Me [25;75]	0,5 ± 0,1 0,5 [0,5;0,6]	0,7 ± 0,2 0,85 [0,57;0,66]	0,9 ± 0,2 0,9 [0,8;0,85]		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

**Примечание:** (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

**Note:** (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

Так же как и в периферической крови, в цервикальной слизи беременных 1-й группы отмечен достоверно более низкий уровень VEGF-A ( $131,6 \pm 18,3$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению со 2-й и 3-й группами. Также наименьшей была локальная экспрессия VEGF-R2 рецептора, что закономерно сопровождалось статистически более низкими значениями индекса рецептор/лиганд (VEGF-R2/VEGF-A, у.е.) в группе беременных с угрожающим выкидышем (1-я группа).

Во 2-й группе выявлены статистически более высокие уровни как VEGF-A, так и VEGF-R2. При этом индекс рецептор/лиганд статистически значимо уменьшен по сравнению с 3-й группой ( $0,7 \pm 0,1$  у.е. против  $0,9 \pm 0,02$  у.е.,  $p < 0,001$ ), но, видимо, не достигает критических цифр, определяющих реализацию процессов, осуществляемых этим взаимоотношением (табл. 4).

Обращало на себя внимание, что в цервикальной слизи, несмотря на отсутствие инфекционных агентов, уровень LL-37 был статистически значимо выше у беременных 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами:  $62,4 \pm 5,8$ ,  $46,6 \pm 5,9$  и  $42,8 \pm 9,9$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, и явилось одним из неблагоприятных факторов, приведших к угрозе прерывания беременности (табл. 3).

### Заключение

Таким образом, согласно полученным нами данным можно заключить, что у 57,3% пациенток с аденомиозом 1-й степени ранние сроки первой спонтанно наступившей беременности, в отсутствие других факторов риска, сопровождаются угрозой выкидыша, а в 11,6% случаев, несмотря на проводимое лечение, завершаются ранними репродуктивными потерями.

Известно, что физиологическое развитие беременности в первом триместре сопровождается каскадом иммунных реакций, обеспечивающих толерантность к аллогенному плоду при сохранении определенных звеньев противоинфекционной защиты. Данный механизм обеспечивается гормональной перестройкой организма женщины в фазе секреции менструального цикла и окончательно формируется при оплодотворении. Иммунные реакции гестационного процесса включают накопление нейтрофилов и клеток макрофагально-моноцитарного ряда, некоторую активацию провоспалительного звена цитокинового баланса, но с активным превалированием противовоспалительного звена, увеличением экспрессии факторов роста, снижением проапоптотических влияний и изменением профиля противомикробных пептидов. Срыв гормонально обусловленных адаптивных механизмов служит пусковым моментом реакции отторжения генетически здорового эмбриона [8]. По данным нашего исследования, у беременных с аденомиозом 1-й степени, даже в отсутствие клинических и/или ультразвуковых признаков угрожающего выкидыша, наблюдается провоспалительный сдвиг цитокинового баланса с отсутствием активации проапоптотического звена, обусловленного TNF $\alpha$ , а также усиление проангиогенной активности, определяемой отношением VEGF-R2/VEGF-A. Угрожающий выкидыш при наличии аденомиоза коррелирует с шестикратным увеличением провоспалительной активности (ПВИ,  $r = 0,96$ ), двукратным усилением проапоптотической активности (TNF $\alpha$ ,  $r = 0,82$ ). Данные процессы могут обеспечивать ингибирование фибринолиза, приводя к снижению проангиогенной активности определяемой VEGF-R2/VEGF-A ( $r = 0,94$ ) и микротромбообразованию.

Характерным лабораторным признаком, определяемым у беременных с аденомиозом на фоне угрожающего выкидыша, явился повышенный уровень LL-37 цервикальной слизи при отрицательных посевах и ПЦР на условно-патогенную и патогенную микрофлору, урогенитальные и вирусные инфекции.

На фоне аденомиоза, даже 1-й степени, присутствует избыточный иммунный воспалительный компонент, сопровождающийся проангиогенной реакцией в отсутствие неинвазивных лабораторных признаков инфекционного воспаления, что само по себе может служить причиной дальнейших осложнений гестационного процесса и, вероятно, требует предгравидарной коррекции. Выявленная направленность иммунных реакций сопровождается клиникой угрожающего выкидыша и сочетается с резким снижением проангиогенной активности факторов роста, усугублением проапоптотических и тромбогенных влияний, нарастанием уровня противомикробных пептидов в слизи цервикального канала (LL37). Полученные результаты требуют дальнейшего углубленного изучения, поскольку позволяют предположить наличие у пациенток с аденомиозом сочетанного хронического эндометрита как инфекционного, так и аутоиммунного генеза, не определяемого неинвазивными методами диагностики.

### Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 55 от 27.10.2017 г. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 55 of 10/27/2017). All patients gave their written informed consent to participate in the study.

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

### Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

## Список литературы

1. Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуакасова К.З. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2019; 21(4): 37–49.
2. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016; 21(4): 37–41.
3. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Морфометрическая характеристика ядер клеток переходной зоны миометрия при аденомиозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 3(158): 88–91. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-3-88-91
4. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогобова С.Ю., Демура Т.А., Елисаветская А.М., Сизова Н.М. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи. *Акушерство и гинекология*. 2018; 10: 136–40. DOI: 10.18565/aig.2018.10.136-140
5. Bruun M.R., Arendt L.H., Forman A., Ramlau-Hansen C.H. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018; 97(9): 1073–1090. DOI: 10.1111/aogs.13364
6. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Симовоник А.Н., Рудеева О.А. Ультразвуковая диагностика аденомиоза I степени распространения. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 6: 138.
7. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodeling during pregnancy. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(9): 1415–1430. DOI: 10.1002/emmm.201302618
8. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.7.5-10

## References

1. Svyatova G.S., Berezina G.M., Salimbayeva D.N., Kirikbayeva M.S., Murtazaliyeva A.V., Saduakasova K.Z. Genetic aspects of the idiopathic recurrent miscarriage. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2019; 21(4): 37–49 (In Russ., English abstract).
2. Batrak N.V., Malyshkina A.I. Risk factors for habitual incomplete pregnancy. *Vestnik Ivanovskoi Meditsinskoj Akademii*. 2016; 21(4): 37–41 (In Russ., English abstract).
3. Mogilnaya G.M., Kutsenko I.I., Simovonik A.N. Morphometric characteristic of nuclear junction zone myometrium cells in adenomyosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; 3(158): 88–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-3-88-91
4. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Belogubova S.Yu., Demura T.A., Elisavetskaya A.M., Sizova N.M. Endometriosis, adenomyosis, chronic endometritis: clinical and pathogenetic relationships and reproductive failure. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; (10): 136–140 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2018.10.136-140
5. Bruun M.R., Arendt L.H., Forman A., Ramlau-Hansen C.H. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2018; 97(9): 1073–1090. DOI: 10.1111/aogs.13364
6. Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Simovonik A.N., Rudeeva O.A. Ultrasound diagnostics of adenomyosis I degrees of distribution. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 6: 138 (In Russ., English abstract).
7. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodeling during pregnancy. *EMBO Mol. Med*. 2013; 5(9): 1415–1430. DOI: 10.1002/emmm.201302618
8. Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Bakharova I.V., Svitich O.A., Malushenko S.V., Magomedova A.M. Role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (7): 5–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2016.7.5-10

## Вклад авторов

### Кравцова Е.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

### Куценко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

### Колесникова Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

### Томина О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

### Зубко Е.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

## Author contributions

### Kravtsova E.I.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

### Kutsenko I.I.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Methodology development — development and design of methodology.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

### Kolesnikova N.V.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

### Tomina O.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

### Zubko E.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Кравцова Елена Иосифовна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Контактная информация: e-mail: [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru); тел. +7 (918) 3915973;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Куценко Ирина Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

**Elena I. Kravtsova\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Contact information: e-mail: [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru); tel. +7 (918) 3915973;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Irina I. Kutsenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

**Колесникова Наталья Владиславовна** — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

**Томина Оксана Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

**Зубко Екатерина Александровна** — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Natalya V. Kolesnikova** — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Prof., Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

**Oksana V. Tomina** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

**Ekaterina A. Zubko** — Student of 6th year, Medical faculty, Kuban State Medical University.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author