

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024
УДК 618.2-008:616-007.29-07-085
DOI 10.59598/МЕ-2305-6045-2024-113-4-77-84

Д. Ж. Тайжанова¹, Д. В. Зубков^{1*}, Э. В. Комличенко², И. Ш. Магалов³, М. А. Сорокина¹,
Н. В. Беспалова¹, З. О. Майданова¹

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ МАРКЕРАМ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

¹НАО «Медицинский университет Караганды» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский научный центр им. В. А. Алмазова» (197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: rg@almazovcentre.ru)

³Бакинский филиал ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (АЗ1143, Азербайджанская Республика, г. Баку, проспект Г. Джавида, 139.; e-mail: info@mma.edu.az)

***Дмитрий Владимирович Зубков** – преподаватель-исследователь кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100000; Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Zubkov@qmu.kz

Цель исследования. Оценить прогностические возможности лабораторных маркеров привычного невынашивания беременности и их взаимосвязь с результатами гистологического анализа исходов беременности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с анализом неблагоприятных исходов беременности и их взаимосвязи с основными прогностическими лабораторными маркерами. В исследование были включены 56 женщин репродуктивного возраста, которые обратились за медицинской помощью в стационар по причине репродуктивной потери в срок до 12 недель беременности с наличием в анамнезе двух и более неблагоприятных исходов беременности. Осуществлен статистический анализ взаимосвязи исходов беременности и прогностических лабораторных маркеров репродуктивных потерь.

Результаты и обсуждение. В проведенном исследовании было установлено статистически значимое отличие группы 1 от группы 2. Так, квартильные размахи ИЛ-6 составили соответственно: 5,730 – 8,840 и 3,540 – 6,910, что может служить предпосылкой к формированию референсных значений для прогнозирования факторов воспаления на прегравидарном этапе. Также получены значимые статистические различия между группами 1 и 2 по уровню тромбомодулина. Так, квартильные размахи составили 5,430 – 6,510 в группе 1 и 7,120 – 9,030 в группе 2, что демонстрирует значимую корреляцию между лабораторными маркерами анализа и результатами гистологических исследований в виде геморрагических изменений.

Выводы. Согласно результатам анализа, основными причинами неблагоприятных исходов беременности в срок до 12 недель в популяции женщин Казахстана являются воспалительные и геморрагические нарушения. В качестве наиболее значимых прогностических лабораторных критериев в результате проведенного исследования можно выделить ИЛ-6 как предрасполагающий фактор наличия воспалительных причин репродуктивных потерь и определение уровня тромбомодулина как золотой стандарт выявления коагуляционных и геморрагических причин привычного невынашивания беременности.

Ключевые слова. репродуктивные потери, беременность, гистологические исходы, тромбомодулин, интерлейкин-6

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность прогнозирования репродуктивных потерь (РП) в популяции не меняется на протяжении многих лет. В течение последних десятилетий исследуются различные прогностические

критерии, в том числе социальные, клинические, лабораторные, генетические, молекулярные, которые могли бы послужить предиктором невынашивания беременности. Европейское общество репродуктивной медицины и эмбриологии опре-

деляет привычное невынашивание беременности (ПНБ) как два или более неблагоприятных исхода беременности в течение первых 12 недель [6]. В настоящее время сведения о морфологических изменениях в биоптатах при спонтанных выкидышах крайне скудны [2]. В этой связи является важной оценка неблагоприятных исходов беременности и лабораторных предикторов для их прогнозирования на прегравидарном этапе.

По данным разных авторов, в качестве прогностических лабораторных маркеров наиболее часто представлены такие параметры, как фибриноген, лейкоциты, интерлейкин-6, тромбоциты, тромбомодулин (ТМ), ингибитор активаторов плазминогена (PAI-1).

Фибриноген – растворимый белок плазмы, синтезирующийся в печени и принимающий непосредственное участие в формировании тромба. Роли фибриногена в патогенезе негативных исходов беременности посвящено множество исследований [1, 4, 9, 10, 12]. Однако прогностическое значение фибриногена остается дискуссионным. Представлены исследования, в которых фибриноген выделяется как основной маркер прогнозирования невынашивания беременности [4, 5, 12]. Хотя, по данным других исследований, статистически значимых изменений данного параметра не отмечается [1, 9]. Интерлейкин 6 (ИЛ-6) – плеiotропный цитокин, представитель семейства цитокинов, участвующий в широком спектре физиологических процессов: воспалении, иммунных реакциях и др. По литературным данным, ИЛ-6 является одним из решающих факторов физиологических процессов и патологических состояний, связанных с беременностью [11, 18]. Количество тромбоцитов в единице объема крови является важнейшим параметром в оценке системного воспаления [3, 13]. При возникновении беременности различные иммунные эффекторы и молекулы, участвующие в иммунной среде, создают специфическую толерантность матери к плоду [8]. ТМ – мембранный белок, который экспрессируется на эндотелии, играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Во время гиперкоагуляционного состояния после повреждения эндотелия ТМ высвобождается во внутрисосудистое пространство [14]. В настоящее время ТМ рассматривается как один из наиболее чувствительных и специфичных предикторов в вопросах прогнозирования РП [16]. Описано прогностическое значение ТМ при нарушении внутрисосудистого гомеостаза, даже в отсутствие таких патологических факторов, как антифосфолипидный синдром и Лейденовская мутация, которые долгое время считались основными коагулопатическими причинами невынашивания беременности [1, 7].

PAI-1 экспрессируется во вневорсинчатых интерстициальных трофобластах и сосудистых трофобластах и во время имплантации и плацентации отвечает за ингибирование деградации внеклеточного матрикса, тем самым вызывая ингибирование инвазии трофобластов. При ПНБ в плазме определяется повышение PAI-1 [17].

Цель исследования – оценить прогностические возможности лабораторных маркеров привычного невынашивания беременности и их взаимосвязь с результатами гистологического анализа исходов беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе КГП «Областная клиническая больница» г. Караганды в период 2022 – 2023 гг. Размер выборки был рассчитан с использованием статистики и калькулятора размера выборки (Sample Size Pro, MS Excel; Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США). В качестве исходного материала использовали гистологический материал продуктов зачатия пациенток с ПНБ.

В исследование были включены 56 женщин репродуктивного возраста, которые обратились за медицинской помощью в стационар по причине невынашивания беременности в срок до 12 недель с наличием в анамнезе двух и более неблагоприятных исходов беременности.

Проведено ретроспективное исследование с соблюдением этических принципов и получением информированного согласия от участников исследования. Получено одобрение Комитета по этике НАО «Медицинский университет Караганды». Экспериментальных вмешательств и изменений в протоколах исследования не проводилось.

Критериями для включения пациентов в исследование были подтвержденный методами ультразвуковой диагностики неблагоприятный исход беременности либо самопроизвольное прерывание беременности в срок до 12 недель гестации; отсутствие в анамнезе экстрагенитальной патологии, острых воспалительных заболеваний, оперативного вмешательства на всем протяжении гестационного срока; наличие в анамнезе 2 более неблагоприятных исходов беременности; письменное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования были наличие в анамнезе тяжелой соматической патологии и хронических заболеваний в стадии декомпенсации; наличие анатомических дефектов внутренних половых органов, способствующих развитию спонтанных выкидышей; отказ от участия в исследовании.

При обращении для госпитализации в стационар проводился сбор анамнеза, анализ электрон-

ного паспорта здоровья для исключения экстрагенитальной патологии и формирования группы исследования. После добровольного согласия пациента на участие в исследовании проводилось гистологическое исследование материала на базе патологоанатомического отделения клиники НАО «Медицинский университет Караганды». По патоморфологическим признакам исследованного материала были определены 2 группы: группа 1 – 37 женщин с воспалительными изменениями, группа 2 – 21 женщина с геморрагическими нарушениями.

У всех женщин, включенных в исследование, осуществляли забор крови, и направляли для определения показателей в Научно-исследовательскую лабораторию НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Образцы крови были получены натощак и прошли стандартные лабораторные тесты с использованием автоматического анализатора свертываемости крови и автоматического количественного гематологического анализатора для оценки следующих показателей: уровень лейкоцитов, количество тромбоцитов в единице объема крови, показатели фибриногена, ТМ, ИЛ-6 и PAI-1. Определение проводилось хроматограммным иммуноферментным методом с применением наборов IVD и использованием роботизированных ИФА-систем Evolis (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения MS Excel и Statistica StatSoft (trial версия). Перед проведением статистического анализа был задан уровень значимости $\alpha=0.05$. В сформированных группах был проведен сравнительный анализ по представленным лабораторным показателям. Количественные показатели уровня лейкоцитов, количество тромбоцитов в единице объема крови, показатели фибриногена, ТМ, ИЛ-6, PAI-1 описывали в каждой исследуемой группе с помощью медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1 и Q3). Сравнительный анализ перечисленных показателей проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни (распределение исследуемых показателей было отличным от нормального распределения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистоморфологические исследования продуктов зачатия позволили структурировать выявленные изменения на воспалительные и геморрагические (табл. 1).

Воспалительные изменения преимущественно проявлялись лейкоцитарной инфильтрацией и гнойно-некротическими процессами. При коагу-

лопатических изменениях преобладали нарушения кровообращения и гипоксические повреждения.

Проведен сравнительный анализ взаимосвязи гистоморфологических изменений с лабораторными маркерами, отражающими вероятность возникновения РП (табл. 2).

Медиана показателя ТМ в группе 1 составила 5,850, тогда как в группе 2 – 8,360. Квартильный диапазон (Q1 – Q3) в группе 1 составил 5,430 – 6,510, в группе 2 – 7,120 – 9,030. Основываясь на значениях этого параметра, констатировано, что состояние гиперкоагуляции более свойственно группе 2, что коррелирует с гистологическими критериями нарушения коагуляционного потенциала. Из этого следует, что процессы гиперфибринолиза и гиперкоагуляции в микрососудистом русле выступают триггерами невынашивания беременности.

Медиана показателя ИЛ-6 в группе 1 составила 7,090, тогда как в группе 2 – 4,480. Квартильный диапазон (Q1 – Q3) в группе 1 определялся в пределах 5,730 – 8,840, в группе 2 – 3,540 – 6,910. Полученные результаты свидетельствуют о том, что воспалительный синдром также относится к факторам риска РП, вызывая лейкоцитарную инфильтрацию в сосудах децидуальной ткани в процессе эмбриогенеза, инициирующей репродуктивную недостаточность.

Другие показатели (лейкоциты, тромбоциты, PAI-1 и фибриноген) статистически значимо не различались в обеих группах.

Изучены результаты проведения прогностического анализа между параметрами, отражающими риск РП, и гистоморфологическими результатами неблагоприятных исходов с применением U-критерия Манна-Уитни (табл. 3).

Так, показатели ТМ и ИЛ-6 ($p=0,000$ и $p=0,001$ соответственно) статистически достоверно отличались у женщин группы 1 по сравнению с группой 2, что свидетельствовало о воспалительных и коагулопатических триггерах невынашивания беременности на ранних сроках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при гистологическом анализе продуктов зачатия выявлены воспалительные или коагулопатические изменения в структуре децидуальной ткани. В этой связи является необходимым проведение гистологического исследования каждого случая репродуктивной потери, и прежде всего у женщин с отягощенным анамнезом по ПНБ. Следует считать важным использование результатов гистологических заключений для планирования последующих беременностей и проводить профилактику

Клиническая медицина

Таблица 1 – Характер изменений по патоморфологическим признакам

Характер гистологических нарушениях	Количество результатов
Воспалительные изменения (n=37)	
Децидуальная ткань с очагами некроза, реактивной лейкоцитарной инфильтрацией	11
Децидуальная ткань с очаговой гранулоцитарной и лимфоцитарной инфильтрацией и некротизированные ворсины хориона	3
Некротический децидуит	9
Децидуальная ткань с отеком и воспалительной инфильтрацией	7
Диффузный гнойно-некротический хориоамнионит	2
Серозно-гнойный децидуит	5
Коагуляционные изменения (n=21)	
Децидуальная ткань с кровоизлиянием	7
Острое нарушение кровообращения в децидуальной ткани	3
Незрелость ворсин, дистрофия ворсин. Острое нарушение кровообращения	6
Гипоксическое повреждение децидуальной ткани	3
Гидропическая дистрофия ворсин. Острое нарушение кровообращения	2

Таблица 2 – Оценка взаимосвязи патоморфологических признаков вероятности возникновения РП с лабораторными показателями у женщин с ПНБ

Морфологические изменения	Группа 1				Группа 2			
	n	медиана	нижний квартиль	верхний квартиль	n	медиана	нижний квартиль	верхний квартиль
ИЛ-6 (ng/mL)	37	7,090	5,730	8,840	21	4,480	3,540	6,910
Тромбомодулин (ng/mL)	37	5,850	5,430	6,510	21	8,360	7,120	9,030
РАI-1 (ng/mL)	37	393,3	374,9	577,7	21	449,8	385,9	578,9
Лейкоциты (10 ⁹ клеток/л)	37	7,390	6,390	8,800	21	7,400	6,470	8,500
Фибриноген (г/л)	37	3,380	2,910	4,200	21	3,350	3,100	4,030
Тромбоциты (10 ⁹ клеток/л)	37	268,0	215,0	317,0	21	278,0	252,0	309,0

Таблица 3 – Прогностическая оценка лабораторных маркеров во взаимосвязи с характером гистоморфологических изменений между обследованными группами

Критерий	U-критерий	p-level
ИЛ-6 (ng/mL)	184,5	0,001
Тромбомодулин (ng/mL)	102,0	0,000
РАI-1 (ng/mL)	341,0	0,442
Лейкоциты (10 ⁹ клеток/л)	379,5	0,884
Фибриноген (г/л)	370,5	0,771
Тромбоциты (10 ⁹ клеток/л)	328,5	0,332

воспалительных или коагуляционных изменений на прегравидарном этапе. Так, рекомендации по рутинному исследованию гистологического материала и сопоставлению его с клинико-лабораторными проявлениями описаны в работе X. Nan [15].

В настоящем исследовании достоверная статистическая взаимосвязь установлена по показателям ТМ и ИЛ-6, что позволяет рассматривать их в качестве прогностических маркеров коагуляции и воспаления. В этой связи следует указать, что рутинные лабораторные показатели (лейкоциты, тромбоциты, фибриноген) не позволяют оценивать репродуктивный потенциал женщин, имеющих в анамнезе неблагоприятные исходы беременности. Дискутабельным остается вопрос применения параметра PAI-1 как предиктора репродуктивных потерь на прегравидарном этапе. Как показано в исследовании Y. Ye и соавт. [17], повышение показателей PAI-1 происходит преимущественно при полном формировании трофобластов в плаценте. Основное влияние PAI-1 заключается в предотвращении инвазии трофобластов при презкламсии и задержке внутриутробного развития [17], что обычно наблюдается после второго триместра беременности. Остается открытым вопрос выявления различий в гестационном сроке до 12 недель беременности. Прогностические критерии ИЛ-6 подробно описаны в исследовании M. Zhang и соавт. [18], в котором продемонстрирована значимая корреляция между изменениями интерлейкинов и репродуктивными потерями. Озвучены рекомендации по внедрению параметров ИЛ-6 как важного критерия для прогнозирования ПНБ [18].

В проведенном исследовании установлено статистически значимое отличие группы 1 по сравнению с группой 2. Так, квартильные размахи ИЛ-6 составили соответственно 5,730 – 8,840 и 3,540 – 6,910, что может служить предпосылкой к формированию референсных значений для прогнозирования факторов воспаления на прегравидарном этапе.

В литературе имеются исследования, где ТМ рекомендован в качестве золотого стандарта в прогнозировании репродуктивных потерь [7, 16]. Получены значимые статистические различия между группами 1 и 2 по показателю ТМ. Так, квартильные размахи составили 5,430 – 6,510 в группе 1 и 7,120 – 9,030 в группе 2, что отражает значимую корреляцию между лабораторными маркерами анализа и результатами гистологических исследований в виде геморрагических изменений.

ВЫВОДЫ

В соответствии с гистологическим анализом ключевым триггером неблагоприятных репродук-

тивных потерь беременности в сроке до 12 недель следует отнести воспалительные и геморрагические изменения. Данный факт определяет необходимость тщательной прегравидарной подготовки с поиском и коррекцией потенциальных факторов неблагоприятного течения беременности. В качестве наиболее значимых прогностических лабораторных маркеров репродуктивных потерь следует рассматривать интерлейкин-6 и тромбомодулин как маркеры воспалительных и коагуляционных нарушений. Раннее планирование беременности с оценкой лабораторных маркеров воспаления и коагуляции позволит снизить риск репродуктивных потерь.

Вклад авторов:

Д. В. Зубков, Д. Ж. Тайжанова, Э. В. Комличенко, И. Ш. Магалов – концепция и дизайн исследования.

Д. В. Зубков, Н. В. Беспалова, З. О. Майданова – сбор и обработка материала.

М. А. Сорокина, Д. В. Зубков – статистическая обработка.

Д. В. Зубков, Д. Ж. Тайжанова – написание текста.

Д. Ж. Тайжанова – редактирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1 Информативность скринингового обследования параметров коагуляции для прогнозирования раннего выкидыша: обзор литературы /Д. Зубков, Д. Тайжанова, Ж. Амирбекова и др. // Репродуктивная медицина. – 2022. – №4 (53). – С. 55-62.

2 Кушубекова А. К. Невынашивание беременности: гистологическое исследование соскобов из полости матки /А. К. Кушубекова, А. Э. Самигуллина, А. А. Бообекова //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №5. – С. 66-71.

3 Akin M. N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage /M. N. Akin, B. Kasap, H. U. Yuvaci //Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2016. – V. 27 (5). – P. 526-530.

4 Beniuk V. O. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death /V. O. Beniuk, V. H. Ginzburg, A. S. Chebotarova //Pol. Merkur. Lekarski. – 2021. – V. 49 (293). – P. 341-345.

5 Cui C. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy /C. Cui, S. Yang, J. Zhang //Thromb. Res. – 2017. – V. 156. – P. 82-86.

6 European Society of Human Reproduction and Embryology Early Pregnancy Guideline

Development Group. Recurrent Pregnancy Loss: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. November 2017; p. 16. Available online: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx> [accessed 30 March 2021].

7 Martínez-Zamora M. A. Higher levels of procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage are not associated with antiphospholipid antibodies /M. A. Martínez-Zamora, D. Tàssies, M. Creus //Hum. Reprod. – 2016. – V. 31 (1). – P. 46-52.

8 Pei C. Z. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects /C. Z. Pei, Y. J. Kim, K. H. Baek //Obstet. Gynecol. Sci. – 2019. – V. 62 (4). – P. 212-223.

9 Perés Wingeyer S. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort /S. Perés Wingeyer, F. Aranda, S. Udry //Med. Clin. (Barc). – 2019. – V. 152 (7). – P. 249-254.

10 Sekiya A. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy /A. Sekiya, T. Hayashi, Y. Kadohira //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2017. – V. 23 (7). – P. 844-850.

11 Vilotić A. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies /A. Vilotić, M. Nacka-Aleksić, A. Pirković //Int. J. Mol. Sci. – 2022. – V. 23. – 14574.

12 Wang W. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women /W. Wang, K. Long, F. Deng //Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2021. – V. 35 (4). – e23724.

13 Wang W. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh /W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs //Cells. Front Immunol. – 2020. – V. 18 (11). – P. 2025.

14 Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury /K. Watanabe-Kusunoki, D. Nakazawa, A. Ishizu //Front. Immunol. – 2020. – V. 16 (11). – 575890.

15 Xiang H. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome /H. Xiang, D. Hongyan, C. Yinli //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – V. 34. – P. 794-802.

16 Yang Y. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha /Y. Yang, Y. Hu, M. Wu //J. Central South Univ. Med. Sci. – 2022. – V. 47 (4). – P. 469-478.

17 Ye Y. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases /Y. Ye, A. Vattai, X. Zhang //Int. J. Mol. Sci. – 2017. – V. 18 (8). – P. 1651.

18 Zhang M. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss-A Systematic Review and Meta-Analysis /M. Zhang, J. Xu, X. Bao //PLoS One. – 2017. – V. 12 (1). – e0169891.

TRANSLITERATION

1 Informativnost' skringovogo obsledovanija parametrov koaguljacii dlja prognozirovanija rannego vykidysha: obzor literatury /D. Zubkov, D. Tajzhanova, Zh. Amirbekova i dr. //Reproduktivnaja medicina. – 2022. – №4 (53). – S. 55-62.

2 Kushubekova A. K. Nevynashivanie beremennosti: gistologicheskoe issledovanie soskobov iz polosti matki /A. K. Kushubekova, A. Je. Samigullina, A. A. Boobekova //Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2019. – №5. – S. 66-71.

3 Akin M. N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage /M. N. Akin, B. Kasap, H. U. Yuvaci //Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2016. – V. 27 (5). – P. 526-530.

4 Beniuk V. O. Pathogenetic background of occurrence of venous thromboembolic complications in women with antenatal fetal death /V. O. Beniuk, V. H. Ginzburg, A. S. Chebotarova //Pol. Merkur. Lekarski. – 2021. – V. 49 (293). – P. 341-345.

5 Cui C. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy /C. Cui, S. Yang, J. Zhang //Thromb. Res. – 2017. – V. 156. – P. 82-86.

6 European Society of Human Reproduction and Embryology Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. November 2017; p. 16. Available online: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx> [accessed 30 March 2021].

7 Martínez-Zamora M. A. Higher levels of procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage are not associated with antiphospholipid antibodies /M. A. Martínez-Zamora, D. Tàssies, M. Creus //Hum. Reprod. – 2016. – V. 31 (1). – P. 46-52.

8 Pei C. Z. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects /C. Z. Pei, Y. J. Kim, K. H. Baek //Obstet. Gynecol. Sci. – 2019. – V. 62 (4). – P. 212-223.

9 Perés Wingeyer S. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort /S. Perés Wingeyer, F. Aranda, S. Udry //Med. Clin. (Barc). – 2019. – V. 152 (7). – P. 249-254.

10 Sekiya A. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy /A. Sekiya, T. Hayashi,

- Y. Kadohira //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2017. – V. 23 (7). – P. 844-850.
- 11 Vilotić A. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies /A. Vilotić, M. Nacka-Aleksić, A. Pirković //Int. J. Mol. Sci. – 2022. – V. 23. – 14574.
- 12 Wang W. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women /W. Wang, K. Long, F. Deng //Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2021. – V. 35 (4). – e23724.
- 13 Wang W. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh /W. Wang, N. Sung, A. Gilman-Sachs //Cells. Front Immunol. – 2020. – V. 18 (11). – P. 2025.
- 14 Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury /K. Watanabe-Kusunoki, D. Nakazawa, A. Ishizu //Front. Immunol. – 2020. – V. 16 (11). – 575890.
- 15 Xiang H. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome /H. Xiang, D. Hongyan, C. Yinli //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2022. – V. 34. – P. 794-802.
- 16 Yang Y. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha /Y. Yang, Y. Hu, M. Wu //J. Central South Univ. Med. Sci. – 2022. – V. 47 (4). – P. 469-478.
- 17 Ye Y. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases /Y. Ye, A. Vattai, X. Zhang //Int. J. Mol. Sci. – 2017. – V. 18 (8). – P. 1651.
- 18 Zhang M. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss-A Systematic Review and Meta-Analysis /M. Zhang, J. Xu, X. Bao //PLoS One. – 2017. – V. 12 (1). – e0169891.
- Поступила 16.02.2024.
Направлена на доработку 31.03.2024.
Принята 29.06.2024.
Опубликована online 27.12.2024

D. Zh. Taizhanova¹, D. V. Zubkov^{1*}, E. V. Komlichenko², I. Sh. Magalov³, M. A. Sorokina¹, N. V. Bespalova¹, Z. O. Maidanova¹

THE POSSIBILITIES OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES PREDICTING BASED ON LABORATORY MARKERS OF REPRODUCTIVE LOSSES

¹Non-commercial joint stock company «Karaganda Medical University» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40; e-mail: info@qmu.kz)

²Institute of Perinatology and Pediatrics of Federal State Budgetary Institution «National Medical Scientific Center named after V. A. Almazov» (197341, Russian Federation, St. Petersburg, Akkuratova str., 2.; e-mail: pr@almazovcentre.ru)

³Baku Branch of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (AZ1143, Republic of Azerbaijan, Baku, Javid Avenue, 139 G; e-mail: info@mma.edu.az)

***Dmitriy Vladimirovich Zubkov** – Research lecturer at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Non-commercial joint stock company «Karaganda Medical University»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40; e-mail: Zubkov@qmu.kz

Aim of the study. To evaluate the relationship of prognostic laboratory markers of habitual miscarriage with histological pregnancy outcomes.

Materials and methods. A retrospective study was conducted with an analysis of the histological outcomes of pregnancy, and their relationship with the main prognostic laboratory markers. The study included 56 women of reproductive age who sought medical help in a hospital due to reproductive loss up to 12 weeks of pregnancy with a history of two or more adverse pregnancy outcomes. A statistical analysis of the relationship between histological pregnancy outcomes and prognostic laboratory markers of reproductive loss was carried out.

Results and discussion. In our study, we found a statistically significant difference between group 1 and group 2. Thus, the quartile ranges of IL-6 were 5,730 – 8,840 and 3,540 – 6,910, respectively, which can serve as a prerequisite for the formation of reference values for predicting inflammatory factors at the pre-gravidar stage. Significant statistical differences between groups 1 and 2 in terms of TM were also obtained. Thus, the quartile ranges were 5,430 – 6,510 in group 1 and 7,120 – 9,030 in group 2, which shows a significant correlation between laboratory markers of analysis and the results of histological studies in the form of hemorrhagic changes.

Клиническая медицина

Conclusions. According to the analysis of histological outcomes of pregnancy up to 12 weeks in the population of women in Kazakhstan, the main causes are inflammatory and hemorrhagic disorders. As the most significant prognostic laboratory criteria, as a result of the study, IL-6 can be identified as a predisposing factor for the presence of inflammatory causes of reproductive losses and thrombomodulin, as the gold standard for identifying coagulation and hemorrhagic causes of habitual miscarriage.

Key words. reproductive losses; pregnancy; histological outcomes; thrombomodulin; Interleukin-6

Д. Ж. Тайжанова¹, Д. В. Зубков^{1*}, Э. В. Комличенко², И. Ш. Магалов³, М. А. Сорокина¹, Н. В. Беспалова¹, З. О. Майданова¹

РЕПРОДУКТИВТІ ШЫҒЫНДАРДЫҢ ЗЕРТХАНАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ БОЙЫНША ЖҮКТІЛІКТІҢ ҚОЛАЙСЫЗ НӘТИЖЕЛЕРІН БОЛЖАУ МҮМКІНДІКТЕРІ

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: info@qmu.kz)

²ФМБУ «Ұлттық медициналық ғылыми орталығы В. А. Алмазова» Перинатология және педиатрия институты (197341, Ресей Федерациясы, Санкт Петербург қ., ұқыпты к-сі, 2-үй.; e-mail: rg@almazovcentre.ru)

³ФГАОУ Баку филиалы Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің И. М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетіне (AZ1143, Әзірбайжан Республикасы, Баку қаласы, Джавид даңғылы, 139.; e-mail: info@mma.edu.az)

***Дмитрий Владимирович Зубков** – оқытушы-зерттеуші акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасы; «Қарағанды Медицина Университеті» КеАҚ; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40; e-mail: Zubkov@qmu.kz

Зерттеудің мақсаты. Әдеттегі түсік түсірудің болжамды зертханалық маркерлерінің жүктіліктің гистологиялық нәтижелерімен байланысын бағалау.

Материалдар мен әдістер. Жүктіліктің гистологиялық нәтижелерін және олардың негізгі болжамдық зертханалық маркерлермен байланысын талдай отырып, ретроспективті зерттеу жүргізілді. Зерттеуге жүктіліктің екі немесе одан да көп қолайсыз нәтижелері бар жүктіліктің 12 аптасына дейінгі мерзімде репродуктивті жоғалту себебінен стационарға медициналық көмекке жүгінген репродуктивті жастағы 56 әйел енгізілді. Жүктіліктің гистологиялық нәтижелері мен репродуктивті шығындардың болжамды зертханалық маркерлерінің өзара байланысына статистикалық талдау жасалды.

Нәтижелер және талқылау. Біз жүргізген зерттеуде 2-топпен салыстырғанда 1-топтың статистикалық маңызды айырмашылығы анықталды. Сонымен, ИЛ-6 квартилінің ауқымы сәйкесінше болды: 5,730 – 8,840 және 3,540 – 6,910, бұл прегравидарлы кезеңде қабыну факторларын болжау үшін анықтамалық мәндерді қалыптастырудың алғышарты бола алады. Сондай-ақ, ТМ көрсеткіші бойынша 1 және 2 топтар арасында маңызды статистикалық айырмашылықтар алынды. Сонымен, квартильдік аралықтар 1-топта 5,430 – 6,510 және 2-топта 7,120 – 9,030 құрады, бұл зертханалық талдау маркерлері мен геморрагиялық өзгерістер түріндегі гистологиялық зерттеулер нәтижелері арасындағы маңызды корреляцияны көрсетеді.

Қорытындылар. Қазақстан әйелдерінің популяциясында 12 аптаға дейінгі мерзімде жүктіліктің гистологиялық нәтижелерін талдауға сәйкес негізгі себептер қабыну және геморрагиялық бұзылулар болып табылады. Зерттеу нәтижесінде ең маңызды болжамды зертханалық критерийлер ретінде ИЛ-6 репродуктивті жоғалтудың қабыну себептерінің және тромбомодулиннің болуын болжайтын фактор ретінде, әдеттегі түсік түсірудің коагуляциялық және геморрагиялық себептерін анықтаудың алтын стандарты ретінде ажыратуға болады.

Кілт сөздер: репродуктивті шығындар; жүктілік; гистологиялық нәтижелер; тромбомодулин; Интерлейкин-6