

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.34>

## ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Обзор

Дронова Н.С.<sup>1,\*</sup>, Яковенко Д.А.<sup>2</sup>, Саркисян Р.Ш.<sup>3</sup>, Анжоева П.Г.<sup>4</sup>, Кимбарова А.М.<sup>5</sup>, Аджигулов Р.М.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0004-8086-2467;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0002-7880-0609;

<sup>3</sup> ORCID : 0009-0003-9536-7592;

<sup>4</sup> ORCID : 0009-0002-4786-1441;

<sup>5</sup> ORCID : 0009-0000-8134-9471;

<sup>6</sup> ORCID : 0009-0004-9284-0249;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (natalydranova[at]gmail.com)

### Аннотация

В данной статье представлен обзор и анализ отечественных (Российских) и зарубежных литературных данных по проблеме привычного невынашивания беременности (ПНБ), опубликованных в официальных базах данных elibrary, PubMed и Scopus за период с 2016 по 2024 год. Рассмотрены основные и наиболее актуальные этиологические факторы ПНБ, особенности патогенеза данного состояния с позиции иммунологии, а также современные методы лечения и профилактики привычного невынашивания беременности с учетом роли аутоиммунных аспектов. Описаны основные прогностические критерии успешного исхода в последующих гестациях при ПНБ в анамнезе. Отмечена важность и необходимость дальнейших изучений процессов антителообразования при беременности.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, выкидыш, антифосфолипидный синдром, дидрогестерон, микронизированный прогестерон.

## RECURRENT MISCARRIAGE

Review article

Dronova N.S.<sup>1,\*</sup>, Yakovenko D.A.<sup>2</sup>, Sarkisyan R.S.<sup>3</sup>, Anzhoeva P.G.<sup>4</sup>, Kimbarova A.M.<sup>5</sup>, Adzhigulov R.M.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0004-8086-2467;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0002-7880-0609;

<sup>3</sup> ORCID : 0009-0003-9536-7592;

<sup>4</sup> ORCID : 0009-0002-4786-1441;

<sup>5</sup> ORCID : 0009-0000-8134-9471;

<sup>6</sup> ORCID : 0009-0004-9284-0249;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

\* Corresponding author (natalydranova[at]gmail.com)

### Abstract

This article presents a review and analysis of domestic (Russian) and foreign literature on the problem of recurrent miscarriage of pregnancy (RMP) published in the official databases elibrary, PubMed and Scopus for the period from 2016 to 2024. The main and most relevant etiological factors of RMP, the specifics of the pathogenesis of this condition from the position of immunology, as well as modern methods of treatment and prevention of habitual pregnancy failure, taking into account the role of autoimmune aspects, are reviewed. The main prognostic criteria for successful outcome in subsequent gestations with a history of RMP are described. The importance and necessity of further studies of antibody formation processes in pregnancy is highlighted.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, miscarriage, antiphospholipid syndrome, didrogesterone, micronized progesterone.

### Введение

Привычное невынашивание беременности – одна из наиболее актуальных проблем современной гинекологии (репродуктологии, в частности), затрагивающая более 5% женщин репродуктивного возраста и 15–25% всех беременностей в общей популяции. ПНБ, также называемое выкидышем или самопроизвольным абортom, определяется рекомендациями ESHRE как два и более последовательных клинических прерывания беременности на сроке до 20-ти полных недель (18 с момента оплодотворения), подтвержденных ультразвуковым или гистопатологическим исследованиями [1]. При неустановленной продолжительности гестации – характеризуется потерей эмбриона (плода) массой менее 400 грамм [2]. В настоящее время этиология данной патологии практически в 50% случаев остается неустановленной, что делает актуальным ее детальное изучение для выявления возможных патогенетических механизмов и формирования методов профилактики и лечения, а также практических рекомендаций супружеским парам при планировании беременности [3].

### Цель и задачи

Целью этой работы является обзор и анализ литературных данных, посвященных проблеме привычного невынашивания беременности, методам ее лечения и профилактики. Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

- ознакомиться с государственными и зарубежными материалами по тематике данной статьи с использованием баз данных eLibrary, PubMed и Scopus;
- рассмотреть и изучить возможные патогенетические механизмы ПНБ;
- осветить проблему профилактики привычного невынашивания беременности, современные подходы к лечению.

Для получения комплексной картины о механизмах развития ПНБ, методах терапии и профилактики данного состояния нами были проанализированы статьи Российских и зарубежных авторов, материалы конференций по соответствующей тематике за 2016–2024 гг.

### Этиопатогенетические аспекты

К основным причинам привычного невынашивания беременности относят генетические факторы, инфекции, передаваемые половым путем, врожденные аномалии развития матки (седловидная, двурогая матка) и приобретенные структурные изменения (внутриматочные септы, субмукозная миома матки), различные эндокринные нарушения (неполноценная лютеиновая фаза, заболевания щитовидной железы), антифосфолипидный синдром, наследственную тромбофилию, а также иммунные нарушения. В последнее десятилетие к гипотетическим факторам риска невынашивания относят гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, ожирение, неудовлетворительные показатели спермограммы [4], [6].

Как известно, состояние беременности характеризуется сложными иммунологическими взаимоотношениями между организмом матери и эмбриона (плода), которые обеспечивают правильное и гармоничное развитие последнего, а также препятствуют его отторжению как, своего рода, аллотрансплантата, содержащего чужеродные для материнского организма гены отца ребенка [5]. Однако в то же время иммунные и гормональные изменения (сдвиги), возникающие при гестации, способствуют повышению чувствительности материнского организма к инфекционным агентам и повышению риска развития аутоиммунных процессов [5], [6].

Поддержание иммунологической толерантности по отношению к эмбриону (плоду) обеспечивает 3 типа клеток иммунной системы: регуляторные В-лимфоциты (Vreg), регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и дендритные клетки (ДК), которые тесно взаимодействуют друг с другом по принципу обратной связи посредством продукции ИЛ-10 и ТФРβ. Treg (Th1 и Th2) с помощью синтеза провоспалительных (ФНОα и ИФН-γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) цитокинов осуществляют установление материнско-эмбрионального диалога, являясь при этом ключевыми регуляторами беременности. На ряду с этим, не смотря на многочисленные исследования в области онкологии и иммунологии, роль регуляторных механизмов Vreg в области репродукции в настоящее время остается не до конца изученной [7], [8], [9].

В большинстве работ, посвященных изучению роли ИЛ-10-продуцирующих В-клеток в патогенезе ПНБ, отмечается значительное снижение уровней CD-19<sup>+</sup> клеток и ИЛ-10 в периферической крови у женщин с привычным невынашиванием относительно представительниц с нормальным течением беременности. Кроме того, многие исследователи сходятся во мнении, что между долей ИЛ-10-продуцирующих В-клеток, суммарной концентрацией Ig G в плазме и частотой абортос существует отрицательная корреляция, что вероятно указывает на подавление CD-19<sup>+</sup> клетками продукции аутоантител и свидетельствует об их протективной роли при гестации [8], [10], [11].

Из экспериментальной работы (опыт на мышах) A. Slavek и соавт., опубликованной в декабре 2019 г., следует, что ранние стадии беременности, склонной к самопроизвольному аборту (СА), характеризуются снижением концентрации В-клеток, продуцирующих ИЛ-35, как на местном (в лимфоузлах, дренирующих матку), так и на периферическом (в сосудистом русле) уровнях по сравнению с таковыми при нормальном течении гестации у самок мышей [12].

Таким образом, Vreg вносят существенный вклад в развитие и сохранение беременности, влияя на маточное микроокружение эмбриона посредством цитокинов, а также ингибируя агрессию эффекторных клеток против антигенов полуаллогенного плода, что делает нарушение их функции одной из возможных ключевых причин развития ПНБ.

Одним из частых «спутников» привычного невынашивания беременности является антифосфолипидный синдром (АФС), причем наличие ПНБ является одним из диагностических критериев АФС, с которым они сочетаются в 20% случаев [13]. В настоящее время предполагается, что такая комбинация патологических состояний обусловлена повышенным риском микротромбоза в сосудах плаценты, который является следствием воздействия аутоантител на трофобласт [14]. Кроме того, у данной категории пациенток происходит активация системы комплемента, с последующим вовлечением в воспалительный процесс клеток белой крови (нейтрофилов и моноцитов) с высвобождением активных форм кислорода, ФНОα, антиангиогенных факторов в совокупности составляющих воспалительный компонент АФС, рассматриваемый в качестве причины повреждения эмбриона (плода) и возникновения плацентарной недостаточности [15]. При отсутствии лечения антифосфолипидный синдром приводит к ПНБ практически в 90% случаев, в то время как при его адекватной терапии по многим литературным данным отмечается снижение частоты невынашивания до 70% [16].

В последние десятилетия ПНБ и другие неблагоприятные исходы беременности все чаще стали ассоциировать с развитием аутоиммунитета к антигенам щитовидной железы (ЩЖ) [17].

Из исследования Sofie Bliddal и соавт., проведенного на базе специализированного центра по лечению привычного невынашивания беременности Копенгагенской университетской больницы следует, что наличие антител к тиреопероксидазе (ТПО-Ат) коррелирует со снижением вероятности рождения живого плода. Из крупной когорты женщин (n = 825) с ПНБ неуточненной этиологии была выделена группа (n = 139), положительная по ТПО-АТ, в которой отмечалось снижение частоты живорождения по сравнению с контрольной группой (отрицательные по ТПО-

АТ). При этом, на фоне терапии Тироксином (Т4) отмечалось повышение этого показателя, что указывает на целесообразность проведения скрининга на заболевания ЩЖ у всех беременных с ПНБ в анамнезе [18].

В настоящее время появилось множество данных, указывающих на важность роли гипергомоцистеинемии в развитии расстройств микроциркуляции и тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности. Считается, что повышенные концентрации гомоцистеина инициируют повреждение эндотелия, способствуя образованию микротромбов и тем самым вызывая нарушения плацентации и фетоплацентарной гемодинамики, в результате которых возникает ПНБ. Кроме того, гипергомоцистеинемия часто сопровождается развитием различных вторичных аутоиммунных состояний, выступая, в том числе, одним из этиологических факторов АФС [19].

Аномалии развития половых органов в популяции женщин с ПНБ, согласно большинству литературных источников, встречаются с частотой до 16%. Ключевыми аспектами прерывания беременности при них являются нарушения имплантации плодного яйца и васкуляризации эндометрия, а также его недостаточная рецепция [20].

Роль инфекционного фактора в развитии привычного невынашивания беременности остается предметом дискуссий. По данным современных отечественных и зарубежных источников одной из причин ПНБ являются латентно протекающие инфекции, вызывающие развитие хронического эндометрита [21]. Для данной категории женщин характера смешанная урогенитальная инфекция, протекающая в субклинической форме, при этом у большинства из них отмечается наличие смешанной вирусно-бактериальной флоры и микст-инфекции [19], [22]. Таким образом, прерывание беременности происходит за счёт развития тромбофилии и срыву иммунологической толерантности, возникающих при инвазии вирусов. На фоне персистенции инфекции в организме беременной происходит активация системы гемостаза и локального иммунитета, что нарушает процессы формирования хориона, а также его инвазии с развитием хорионита [22].

### **Прогноз, лечение и профилактика**

Беременность характеризуется изменением концентраций ряда гормонов (эстрадиол (Е2), эстриол (Е3), прогестерон, пролактин и др.), которые вносят существенный вклад в «сдвиги» развивающихся иммунных процессов. Ввиду того что одной из предполагаемых причин ПНБ является нарушение лютеиновой фазы, у женщин с множеством выкидышей в анамнезе особое значение имеет патогенетически оправданная терапия прогестероном [1].

Из работы David M Naas и соавт., опубликованной в 2019 г., следует, что у пациенток с неустановленной этиологией привычного невынашивания прием прогестагенов способствует снижению частоты выкидышей при последующих беременностях. Был проведен анализ 10-ти исследований, в совокупности включающих 1684 пациентки, в котором сравнивалась эффективность гестагенов по сравнению с плацебо. В результате у пациенток, получавших гестагены, показатель рождаемости был выше по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,07; 95% ДИ 1,00–1,13) [23].

Внедрение гестагенов в схемы лечения ПНБ позволило существенно снизить риск самопроизвольного невынашивания, особенно у женщин с 3-мя и более повторными выкидышами в анамнезе, при этом было отмечено, что максимальный эффект от терапии достигался при ее назначении на этапе прегравидарной подготовки пациенток [1], [24], [25].

Согласно протоколу, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) опубликованному в январе 2023 года целесообразным для сохранения гестации (с самых ранних сроков) и повышения вероятности живорождения у пациенток с 3-мя и более выкидышами в анамнезе при наличии кровянистых выделений в настоящей беременности является применение вагинального микронизированного прогестерона. Кроме того, авторы данных рекомендаций в 2023 г., в отличие от рекомендаций 2017 г., пришли к выводу, что применение дидрогестерона на первых неделях беременности не имеет доказательной базы, поскольку результаты исследования A. Kumar и соавт., опубликованного еще в 2014 году, были признаны несостоятельными из-за серьезных методологических недочетов. ESHRE в последних рекомендациях также указало на эффективность использования внутривенного иммуноглобулина (многократно и в высоких дозах), у пациенток с четырьмя или более необъяснимыми ПНБ [26], [27].

Таким образом, можно заключить, что в настоящее время микронизированный прогестерон – наиболее эффективный гестаген с оптимальным профилем безопасности, который следует считать наиболее предпочтительным препаратом выбора для терапии ПНБ.

Гистероскопическая резекция внутриматочной перегородки при привычном выкидыше по данным исследования JFW Rikken и соавт. (2021 год) не имеет существенной эффективности в контексте снижения частоты невынашивания беременности [28]. Однако, ввиду ограниченности данных этого исследования, рекомендации ESHRE не дают однозначного ответа на вопрос: «Стоит ли проводить операцию или нет?». Итоговая формулировка в настоящее время согласно их позиции звучит следующим образом: «улучшить исход следующей беременности может рассечение внутриматочной перегородки» [26], [27].

Индивидуальный прогноз в парах со случаем (-ями) привычного невынашивания беременности при последующей гестации в настоящее время имеет не меньшее значение, чем вопрос лечения ПНБ.

Данные работы Astrid M Kolte и соавт., опубликованной в 2021 г., указывают на то, что возраст беременной и ее точный и полный репродуктивный анамнез гестации имеют большее значение для прогнозирования живорождения при последующей беременности, чем суммарное количество отрицательных исходов [5].

Исследование Hideto Yamada и соавт., опубликованное в 2022 г., показало, что многократное повторное внутривенное введение Ig в дозах 400 мг/кг в течение 5 дней подряд на очень ранних сроках гестации женщинам с четырьмя или более ПНБ в анамнезе, значительно увеличивает вероятность живорождения (ОШ 2,60; 95% ДИ 1,15–5,86;  $p = 0,03$ ). Таким образом, результаты данной работы противоречили рекомендациям ESHRE 2017-го г., однако, за счёт своей высокой значимости, легли в основу их обновленных положений в 2023 г., что способствовало возврату терапии иммуноглобулином в настоящее время [29].

**Заключение**

Привычное невынашивание беременности – является одной из важнейших проблем современной гинекологии, которая вносит значительный вклад в структуру репродуктивных потерь и снижение показателя рождаемости, что придает ей не только медицинское, но и социальное значение.

В настоящее время не выработан комплекс стандартизированных медицинских процедур, необходимых для проведения таргетной терапии. Существующие клинические рекомендации не отвечают в полной мере вопросам диагностики, лечения и профилактики женщин, столкнувшихся с невынашиванием. Современные протоколы ведения продолжают быть предметом дискуссий, и все еще носят низкий доказательный характер.

Анализ отечественных и зарубежных литературных данных показал, что на данный момент имеется большое число исследований, посвященных вопросам ПНБ, в которых описываются преимущественно функциональные изменения иммунной и эндокринной систем организма. В то же время данным материалам свойственна значительная гетерогенность выборок и существенно различающаяся методология, что в совокупности не позволяет сформулировать из них общие клинические рекомендации.

По мнению большинства исследователей, ведущим препаратом выбора для лечения и профилактики привычного невынашивания беременности в настоящее время является микронизированный прогестерон, входящий в рекомендации ESHRE.

Кроме того, поскольку для ПНБ характерно развитие аутоиммунных реакций к собственным гормонам и их рецепторам, возрастает актуальность изучения антителообразования при гестации, роль которого в генезе репродуктивных потерь на данный момент до конца не изучена, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Астраханцева М. М. Невынашивание беременности. Возможности лечения / М. М. Астраханцева, А. И. Мясоутова, Л. Е. Бреусенко и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 75–84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84. – EDN TJJNVZ
2. Письмо Минздрава России №15-4/10/2- 3482. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). — Введ. 07.06.2016. — 28 с.
3. Шабанова А. А. Привычное невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / А. А. Шабанова, М. С. Шитова // Столыпинский вестник. — 2022. — Т. 4. — № 3.
4. Татаркова Е. А. Иммунологические и молекулярно-генетические предикторы раннего прерывания беременности : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук : 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / Татаркова Е. А. — Майкоп, 2019. — 153 с.
5. Kolte A. M. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study / A. M. Kolte, D. Westergaard et al. // Human reproduction. — England : Oxford, 2021. — № 36(4). — P. 1065–1073. DOI: 10.1093/humrep/deaa326
6. Dijk V. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis / V. Dijk, A. M. Kolte et al. // Human reproduction update. — 2020. — № 26(3). — P. 356–367. DOI: 10.1093/humupd/dmz048
7. Guzman-Genuino R. M. B cells in pregnancy: lessons from autoimmunity, graft tolerance, and cancer / R. M. Guzman-Genuino, K. R. Diener // Regulatory Front. Immunol. — 2017. — № 8. — P. 172. DOI: 10.3389/ri mmu.2017.00172
8. Богданова И. М. Развитие и функция регуляторных В-клеток и их роль в поддержании беременности / И. М. Богданова, К. А. Артемьева, М. Н. Болтовская // Иммунология. — 2021. — Т. 42. — № 4. — С. 415–425. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-415-425
9. Dutta S. Defining pregnancy phases with cytokine shift / S. Dutta, P. Sengupta // Pregnancy Reprod. — 2017. — № 1(4). — P. 1–3. DOI: 10.15761/JPR.1000124
10. Danaei S. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss / S. Danaei, F. Ghorbani, M. Ahmadi et al. // International immunopharmacology. — 2020. — № 87. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106806
11. Koushaeian L. The role of IL-10-producing B cells in repeated implantation failure patients with cellular immune abnormalities / L. Koushaeian, F. Ghorbani, M. Ahmadi et al. // Immunology letters. — 2019. — № 214. — P. 16–22. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.08.002
12. Slawek A. Regulatory B cells with IL-35 and IL-10 expression in a normal and abortion-prone murine pregnancy model / A. Slawek, D. Lorek, A. E. Kedzierska et al. // American journal of reproductive immunology. — 2020. — № 83(3). DOI: 10.1111/aji.13217
13. Vomstein K. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia / K. Vomstein, A. Herzog, P. Voss et al. // American journal of reproductive immunology. — 2021. — № 85(1). DOI: 10.1111/aji.13327

14. Alijotas-Reig J. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry / J. Alijotas-Reig et al. // *Rheumatology*. — 2020. — № 59(6). — P. 1306–1314. DOI: 10.1093/rheumatology/kez419
15. Abrahams V. M. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation / V. M. Abrahams, L. W. Chamley et al. // *Arthritis & rheumatology*. — 2017. — № 69(9). — P. 1710–1721. DOI: 10.1002/art.40136
16. Viall C. A. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature / C. A. Viall, L. W. Chamley // *Autoimmunity reviews*. — 2015. — № 14(5). — P. 446–471. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.008
17. Alexander E. K. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum / E. K. Alexander, E. N. Pearce, G. Brent et al. // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. — 2017. — № 27(3). — P. 315–389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
18. Bliddal S. Thyroid Peroxidase Antibodies and Prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss / S. Bliddal, U. Feldt-Rasmussen, A. K. Rasmussen et al. // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. — 2019. — № 29(10). — P. 1465–1474. DOI: 10.1089/thy.2019.0077
19. Григушкина Е. В. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности / Е. В. Григушкина, А. И. Мальшикина, Н. Ю. Сотникова и др. // *Вестник Ивановской медицинской академии*. — 2021. — Т. 26. — № 2. — С. 30–36. DOI: 10.52246/1606-8157\_2021\_26\_2\_30
20. Turocy J. M. Uterine factor in recurrent pregnancy loss / J. M. Turocy, B. M. Rackow // *Seminars in perinatology*. — 2019. — № 43(2). — P. 74–79. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
21. Cao C. J. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion / C. J. Cao, Y. F. Wang, D. Fang et al. // *European review for medical and pharmacological sciences*. — 2018. — № 22(8). — P. 2207–2211. DOI: 10.26355/eurev\_201804\_14805
22. Куст А. В. Инфекционный статус у женщин с угрозой прерывания и привычным невынашиванием беременности в анамнезе / А. В. Куст, Е. В. Козелкова, А. В. Садыгова и др. // *Российский иммунологический журнал*. — 2019. — Т. 13. — № 2-1(22). — С. 362–364. DOI 10.31857/S102872210006628-5
23. Haas D. M. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology / D. M. Haas, T. J. Hathaway, P. S. Ramsey // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2019. — № 11. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
24. Савельева Г. М. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе: Результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2 / Г. М. Савельева, В. А. Аксёненко, М. Д. Андреева и др. // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 8. — С. 111–121. DOI: 10.18565/aig.2018.8.111-121
25. Давыдов А. И. Молекулярнобиологические основы децидуализации эндометрия с позиций профилактики и лечения потери беременности / А. И. Давыдов, В. Л. Горячкина, И. В. Кузнецова и др. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2018. — № 17(3). — С. 53–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58
26. Bender R. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / R. Bender, O. B. Christiansen, J. Elson et al. DOI: 10.1093/hropen/hoad002.
27. Доброхотова Ю. Э. Рекомендации ESHRE «Привычная потеря беременности». Что нового предложили эксперты в 2023 году / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов // *Актуальные вопросы женского здоровья*. — 2023. — № 1. — С. 50–56. DOI 10.46393/2713122X\_2023\_1\_50
28. Rikken J. F. W. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial / J. F. W. Rikken, C. R. Kowalik, M. H. Emanuel // *Human reproduction*. — 2021. — № 36(5). — P. 1260–1267. DOI: 10.1093/humrep/deab037
29. Yamada H. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial / H. Yamada, M. Deguchi, S. Saito et al. // *EclinicalMedicine*. — 2022. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101527

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Astrakhantseva M. M. Nevynashivanie beremennosti. Vozmozhnosti lechenija [Miscarriage of pregnancy. Possibilities of treatment] / M. M. Astrakhantseva, A. I. Myasoutova, L. E. Breusenko et al. // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Issues of gynecology, obstetrics and perinatology]*. — 2021. — Vol. 20. — No. 2. — P. 75–84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84. — EDN TJJNVZ [in Russian]
2. Pis'mo Minzdrava Rossii №15-4/10/2- 3482. Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedenija. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lechenija) [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No.15-4/10/2- 3482 . Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. Clinical recommendations (Treatment protocol)]. — Introduction. 07.06.2016. — 28 p. [in Russian]
3. Shabanova A. A. Privychnoe nevnashivanie beremennosti – sovremennyj vzgljad na problemu [Habitual miscarriage of pregnancy – a modern view of the problem] / A. A. Shabanova, M. S. Shitova // *Stolypinskij vestnik [Stolypin Bulletin]*. — 2022. — Vol. 4. — No. 3. [in Russian]
4. Tatarkova E. A. Immunologicheskie i molekularno-geneticheskie prediktory rannego preryvanija beremennosti [Immunological and molecular genetic predictors of early termination of pregnancy] : dissertation for the degree of candidate of biological Sciences : 14.03.09 "Clinical immunology, allergology" / Tatarkova E. A. — Maykop, 2019. — 153 p. [in Russian]
5. Kolte A. M. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study / A. M. Kolte, D. Westergaard et al. // *Human reproduction*. — England : Oxford, 2021. — № 36(4). — P. 1065–1073. DOI: 10.1093/humrep/deaa326

6. Dijk V. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis / V. Dijk, A. M. Kolte et al. // *Human reproduction update*. — 2020. — № 26(3). — P. 356–367. DOI: 10.1093/humupd/dmz048
7. Guzman-Genuino R. M. B cells in pregnancy: lessons from autoimmunity, graft tolerance, and cancer / R. M. Guzman-Genuino, K. R. Diener // *Regulatory Front. Immunol.* — 2017. — № 8. — P. 172. DOI: 10.3389/fi.mmu.2017.00172
8. Bogdanova I. M. Razvitie i funkcija reguljatornyh V-kletok i ih rol' v podderzhanii beremennosti [Development and function of regulatory B cells and their role in maintaining pregnancy] / I. M. Bogdanova, K. A. Artemyeva, M. N. Boltovskaya // *Immunologija [Immunology]*. — 2021. — Vol. 42. — № 4. — P. 415–425. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-415-425 [in Russian]
9. Dutta S. Defining pregnancy phases with cytokine shift / S. Dutta, P. Sengupta // *Pregnancy Reprod.* — 2017. — № 1(4). — P. 1–3. DOI: 10.15761/JPR.1000124
10. Danaei S. IL-10-producing B cells play important role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss / S. Danaei, F. Ghorbani, M. Ahmadi et al. // *International immunopharmacology*. — 2020. — № 87. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106806
11. Koushaeian L. The role of IL-10-producing B cells in repeated implantation failure patients with cellular immune abnormalities / L. Koushaeian, F. Ghorbani, M. Ahmadi et al. // *Immunology letters*. — 2019. — № 214. — P. 16–22. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.08.002
12. Slawek A. Regulatory B cells with IL-35 and IL-10 expression in a normal and abortion-prone murine pregnancy model / A. Slawek, D. Lorek, A. E. Kedzierska et al. // *American journal of reproductive immunology*. — 2020. — № 83(3). DOI: 10.1111/aji.13217
13. Vomstein K. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia / K. Vomstein, A. Herzog, P. Voss et al. // *American journal of reproductive immunology*. — 2021. — № 85(1). DOI: 10.1111/aji.13327
14. Alijotas-Reig J. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry / J. Alijotas-Reig et al. // *Rheumatology*. — 2020. — № 59(6). — P. 1306–1314. DOI: 10.1093/rheumatology/kez419
15. Abrahams V. M. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation / V. M. Abrahams, L. W. Chamley et al. // *Arthritis & rheumatology*. — 2017. — № 69(9). — P. 1710–1721. DOI: 10.1002/art.40136
16. Viall C. A. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature / C. A. Viall, L. W. Chamley // *Autoimmunity reviews*. — 2015. — № 14(5). — P. 446–471. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.008
17. Alexander E. K. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum / E. K. Alexander, E. N. Pearce, G. Brent et al. // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. — 2017. — № 27(3). — P. 315–389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
18. Bliddal S. Thyroid Peroxidase Antibodies and Prospective Live Birth Rate: A Cohort Study of Women with Recurrent Pregnancy Loss / S. Bliddal, U. Feldt-Rasmussen, A. K. Rasmussen et al. // *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. — 2019. — № 29(10). — P. 1465–1474. DOI: 10.1089/thy.2019.0077
19. Grigashkina E. V. Patogeneticheskie aspekty privychnogo nevnashivaniya beremennosti [Pathogenetic aspects of habitual miscarriage] / E. V. Grigashkina, A. I. Malyschkina, N. Y. Sotnikova et al. // *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]*. — 2021. — Vol. 26. — № 2. — P. 30–36. DOI: 10.52246/1606-8157\_2021\_26\_2\_30 [in Russian]
20. Turocy J. M. Uterine factor in recurrent pregnancy loss / J. M. Turocy, B. M. Rackow // *Seminars in perinatology*. — 2019. — № 43(2). — P. 74–79. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
21. Cao C. J. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion / C. J. Cao, Y. F. Wang, D. Fang et al. // *European review for medical and pharmacological sciences*. — 2018. — № 22(8). — P. 2207–2211. DOI: 10.26355/eurrev\_201804\_14805
22. Kust A. V. Infekcionnyj status u zhenshhin s ugrozoy preryvaniya i privychnym nevnashivaniem beremennosti v anamneze [Infectious status in women with a threat of termination and habitual miscarriage in the anamnesis] / A. V. Kust, E. V. Kozelkova, A. V. Sadygova et al. // *Rossijskij immunologicheskij zhurnal [Russian Immunological Journal]*. — 2019. — Vol. 13. — № 2-1(22). — P. 362–364. DOI 10.31857/S102872210006628-5 [in Russian]
23. Haas D. M. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology / D. M. Haas, T. J. Hathaway, P. S. Ramsey // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2019. — № 11. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
24. Savelyeva G. M. Ishody vtoroj poloviny beremennosti u pacientok s privychnym vykidysheem v anamneze: Rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya TRISTAN-2 [Outcomes of the second half of pregnancy in patients with a history of habitual miscarriage: Results of a multicenter study TRISTAN-2] / G. M. Savelyeva, V. A. Aksenenko, M. D. Andreeva et al. // *Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and Gynecology]*. — 2018. — № 8. — P. 111–121. DOI: 10.18565/aig.2018.8.111-121 [in Russian]
25. Davydov A. I. Molekuljarnobiologicheskie osnovy decidualizacii jendometrija s pozicij profilaktiki i lechenija poteri beremennosti [Molecular biological foundations of endometrial decidualization from the standpoint of prevention and treatment of pregnancy loss] / A. I. Davydov, V. L. Goryachkina, I. V. Kuznetsova et al. // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Issues of gynecology, obstetrics and perinatology]*. — 2018. — № 17(3). — P. 53–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58 [in Russian]
26. Bender R. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / R. Bender, O. B. Christiansen, J. Elson et al. DOI: 10.1093/hropen/hoad002.

27. Dobrokhotova Y. E. Rekomendacii ESHRE «Privychnaja poterja beremennosti». Chto novogo predlozhili jeksperty v 2023 godu [ESHRE recommendations "Habitual pregnancy loss". What new things were proposed by experts in 2023] / Yu. E. Dobrokhotova, P. A. Kuznetsov // Aktual'nye voprosy zhenskogo zdorov'ja [Topical issues of women's health]. — 2023. — № 1. — P. 50–56. DOI 10.46393/2713122X\_2023\_1\_50 [in Russian]
28. Rikken J. F. W. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial / J. F. W. Rikken, C. R. Kowalik, M. H. Emanuel // Human reproduction. — 2021. — № 36(5). — P. 1260–1267. DOI: 10.1093/humrep/deab037
29. Yamada H. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial / H. Yamada, M. Deguchi, S. Saito et al. // EClinicalMedicine. — 2022. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101527