

УДК 618.2:616-007.29

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША В ПРЕДГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ

¹Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, г. Северск²Сибирский государственный медицинский университет, г. ТомскУтробин М.В.¹, Юрьев С.Ю.^{1,2}

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями, повышающие риск привычного выкидыша.

Материалы и методы. На проспективном этапе у 113 женщин с РХГ изучена частота комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR (метод ПЦР) и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина (метод ИФА), их связь с выкидышем. Ретроспективно у 309 женщин изучена ассоциация изучаемых комбинаций с привычным выкидышем.

Результаты. Женщины с РХГ имеют комбинации генетических и аутоиммунных изменений в 35,4% (40/113), которые чаще наблюдаются при потере беременности ($p=0,0001$). Привычный выкидыш ассоциируется в 50,0% с изучаемыми комбинациями. Прогностическая ценность положительного результата отдельных комбинаций составила 33,3–100%.

Заключение. Выявление в предгравидарном периоде комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом позволяет сформировать группу риска по развитию привычного выкидыша.

Ключевые слова: привычный выкидыш, аутоантитела, мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Research objective: to develop and pathogenetically substantiate a new diagnostic complex involving combinations of gene mutations of hemostasis system and folate cycle with autoimmune disorders that increase the risk of habitual miscarriage.

Materials and methods. The frequency of combinations of PAI-1, FV, FII, MTHFR (PCR method) gene mutations and increased levels of antibodies to Fc region of immunoglobulin and/or thyroglobulin (EIA method), their association with miscarriage were studied in 113 women with RCH on the prospective stage. In retrospect, the association of studied combinations with habitual miscarriage was studied in 309 women.

Results. Women with RCH have a combination of genetic and autoimmune changes in 35.4% (40/113) that are more likely to occur in pregnancy loss ($p=0.0001$). The habitual miscarriage is associated with the combinations studied in 50.0%. The prognostic value of the positive result of certain combinations was 33.3–100%.

Conclusion. Identification of combinations of PAI-1, FV, FII, MTHFR gene mutations and increased levels of antibodies to Fc region of immunoglobulin and/or thyroglobulin in women with burdened obstetric gynecological history in the pregravid period allows to form a risk group for the development of habitual miscarriage.

Key words: habitual miscarriage, autoantibodies, gene mutations of hemostasis system and folate cycle.

Привычный выкидыш является актуальной проблемой современного здравоохранения. Привычным выкидышем принято считать две и более потери беременности подряд. Каждый повторный выкидыш увеличивает риск последующей потери беременности: два выкидыша – до 29%, три – до 33% [1, 2]. Привычный выкидыш связывают с генетическими, гемостазиологическими, аутоиммунными и другими факторами. В отечественных и зарубежных публикациях отражен продолжающийся поиск ранних предикторов, методов профилактики и лечения невынашивания [3, 4, 5, 6].

Внимание врачей акушеров-гинекологов обращено на факт формирования ретрохориальной гематомы (РХГ), при которой частота невынашивания достигает 40,0% [7]. РХГ ассо-

циируется с привычным невынашиванием [8], наследственными тромбофилиями [9].

В течение последнего десятилетия широко обсуждается концепция «тромботической готовности организма», согласно которой при взаимодействии мутаций генов системы гемостаза и аутоиммунных процессов создаются условия, повышающие риск тромботических осложнений во время беременности или оперативного лечения [10].

Определение на предгравидарном этапе комбинаций генетических (мутации генов системы гемостаза, фолатного цикла) и аутоиммунных (повышение уровня аутоантител) факторов, ассоциированных с привычным выкидышем, позволит формировать группы вы-

сокого риска, оптимизировать профилактические и лечебные мероприятия.

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями, повышающие риск привычного выкидыша.

Материалы и методы

На первом (проспективном) этапе исследования проведено обследование 113 женщин репродуктивного возраста с формированием РХГ в сроке беременности 6–12 недель по данным эхографии. Женщин с РХГ разделили на 2 группы. В основную группу включено 84 женщины с угрожающим выкидышем, в группу сравнения – 29 женщин с несостоявшимся выкидышем.

На втором (ретроспективном) этапе изучена первичная документация 309 женщин репродуктивного возраста с различными исходами беременностей. В основную группу включено 82 женщины с привычным выкидышем, в группу сравнения – 136 женщин со спорадическим выкидышем, в контрольную группу – 91 женщина с нормальным репродуктивным анамнезом, то есть наличием не менее одного случая живорождения при отсутствии репродуктивных потерь.

Обследование включало определение наличия полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла, отклонения уровня эмбриотропных антител. Методом полимеразной цепной реакции определены полиморфные варианты 20210 G->A гена протромбина (FII), мутации Лейден 1691 G->A коагуляционного фактора V (FV), 675 4G/5G (5G->4G) гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), термолabile варианта A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Методом иммуноферментного анализа определен уровень отклонения аутоантител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), инсулину, тироглобулину, двуспиральной ДНК, бета-2-гликопротеину I, Fc-фрагменту иммуноглобулина, коллагену, белку S100, мембранному антигену сперматозоидов (Spr-06), специфическому антигену клеток почек (KiM-05), антигену эндотелия сосудов (ANCA) и мембран тромбоцитов (TrM-03).

Анализ результатов исследования проведен с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах, для расчета статистической значимости различий (p) использовался χ^2 Пирсона. Для определения влияния изучаемого фактора на исход произведен расчет относительного риска (RR) с доверительным интервалом (95% CI).

Эффективность диагностического метода исследования оценивали с помощью чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения прогностической ценности диагностических тестов применен расчет прогностической ценности положительного и отрицательного результатов.

Результаты и обсуждение

Для определения факторов, обладающих наиболее негативным влиянием на развитие беременности, на проспективном этапе исследования изучена частота генетических и аутоиммунных изменений у женщин с РХГ.

В проспективном исследовании выявлено, что анамнез женщин с РХГ отягощен гинекологической патологией в 50,4% (57/113), медицинскими абортами в 31,0% (35/113) и выкидышами в 42,5% (48/113) случаев.

Мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR имеют 92,0% (104/113) женщин, женщины с угрожающим выкидышем – в 97,6% (82/84) случаев, с несостоявшимся выкидышем – в 75,9% (22/29) ($p=0,001$).

Отклонение уровня аутоиммунитета в виде гиперреактивной или гипореактивной реакции диагностировано по всем видам аутоантител. Наиболее статистически значимые различия между клиническими группами выявлены по маркеру воспалительного процесса (антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина) и маркеру тиреоидита (антитела к тироглобулину), которые преобладали в группе с несостоявшимся выкидышем ($p=0,0001$). Гипореактивная реакция наблюдалась в единичных случаях, поэтому в дальнейшем проведен анализ только повышения уровня аутоантител. Частота повышения уровня антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина у женщин с угрожающим выкидышем составила 6,0% (5/84), у женщин с несостоявшимся выкидышем – 41,4% (12/29) ($p=0,0001$), частота повышения уровня антител к тироглобулину составила соответственно 21,4% (18/84), 72,4% (21/29) ($p=0,0001$).

Известно, что тромботические и нетромботические эффекты тромбогенных аллелей взаимодействуют с аутоиммунными процессами различной природы, потенцируют патологическое действие друг друга с ранних сроков беременности. Развивающиеся на их фоне эндотелиальная дисфункция, кровоизлияния, тромбозы и некрозы определяют нарушение инвазии и васкуляризации хориона, могут способствовать нарушению течения беременности [10, 11].

Комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина выявлены у 35,4% (40/113) женщин

с РХГ, чаще в группе с несостоявшимся выкидышем, чем с угрожающим (соответственно 65,5% (19/29) и 25,0% (21/84), $p=0,0001$). Наличие изучаемых комбинаций генетических и аутоиммунных изменений повышает риск потери беременности в 2,8 раза (RR 2,808, 95% CI, 1,569–5,026, Se 0,606, Sp 0,750). Наибольшее значение имеют комбинации мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно RR 2,089, 95% CI 1,024–4,259, Se 0,121, Sp 0,963; RR 3,500, 95% CI 2,612–4,691, Se 0,030, Sp 1,000).

При анализе первичной документации 309 женщин комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину диагностированы в 34,3% (106/309) случаев. В группе женщин с привычным выкидышем комбинации выявлены в 50,0% (41/82) случаев. В группах женщин со спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией комбинации генетических и аутоиммунных изменений наблюдались реже (соответственно в 27,9% (38/136), $p=0,002$ и 29,7% (27/91), $p=0,007$).

Изучаемые комбинации генетических и аутоиммунных факторов ассоциируются с повышенным риском развития привычного выкидыша в отличие от спорадического выкидыша и нормальной репродуктивной функции (соответственно RR 1,759, 95% CI 1,261–2,456, Se 0,500, Sp 0,721; RR 1,544, 95% CI 1,136–2,099, Se 0,500, Sp 0,703).

Риск развития привычного выкидыша относительно спорадического в наибольшей степени повышается при наличии комбинаций мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно RR 1,705, 95% CI 1,069–2,719, Se 0,098, Sp 0,963 и RR 2,679, 95% CI 2,255–3,183, Se 0,012, Sp 1,000). Риск развития привычного выкидыша относительно нормального течения беременности увеличивают ранее отмеченные комбинации (соответственно RR 1,592, 95% CI 1,068–2,373, Se 0,098, Sp 0,967 и RR 2,123, 95% CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000), а также комбинация мутации в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,123, 95% CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000).

Для оценки предлагаемого нового диагностического комплекса, состоящего из взаимодействующих генетических и аутоиммунных факторов, проведен расчет прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. В оценке риска развития привычного выкидыша наибольшее значение имеет расчет прогностической ценности комбинации мутации гена MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (прогностическая ценность положительного результата составила 50%; прогностическая ценность

отрицательного результата – 74,4%), мутации гена FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно 100% и 73,7%), мутации гена FII с повышением уровня антител к тироглобулину (соответственно 33,3% и 73,5%).

Проведенное исследование демонстрирует, что генетические и аутоиммунные изменения создают негативный фон на предгравидарном этапе и реализуются во время беременности в виде выкидыша, что согласуется с имеющимися литературными данными [10, 11]. В данной работе впервые выявлены комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, определяющие повышенный риск развития привычного выкидыша. Результаты исследования позволяют формировать группы риска по развитию привычного выкидыша, своевременно проводить комплексную патогенетическую терапию.

Заключение

Таким образом, выявление в предгравидарном периоде комбинаций генетических (мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR) и аутоиммунных (повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину) факторов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом позволяет сформировать группу риска по развитию привычного выкидыша.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (ред.) *Акушерство. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 1088.
2. Balen A.H. *Infertility in practice*. – 4th ed. – Taylor&Francis; 2014: 488.
3. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Протасов А.Д., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Букреева А.А. Профилактика потерь беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2017; 1: 24-32. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.24-32>
4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В. Прогестерон и репродуктивные потери. *Акушерство и гинекология*. 2017; 8: 109-114. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.109-14>
5. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Алексеевкова М.В., Конопляников А.Г., Латышкевич О.А. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16(6): 24–29. doi: 10.20953/1726-1678-2017-6-24-29

6. Carp H.J. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(2):55-62. doi: 10.1515/hmbci-2015-0058

7. Biesiada L., Krekora M., Krasomski G. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion. *Ginekol Pol.* 2010; 81(12):902-906.

8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей.* Москва: МИА; 2010: 986.

9. Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Кайка И.А., Папаян Л.П., Капустин С.И., Наместников Ю.А., Силина Н.Н. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации. *Акушерство и гинекология.* 2011; 5: 94–98.

10. Момот А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека. *Проблемы клинической медицины.* 2012; 1: 10–15.

11. Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О. (ред.) *Беременность высокого риска.* – Москва : МИА, 2015; 920 с.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Утробин Максим Владимирович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с гинекологическими и урологическими заболеваниями Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: +7 (913) 8564907.

E-mail: umv71@sibmail.com

Информация об авторах

Юрьев Сергей Юрьевич, начальник Перинатального центра СКБ Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск; д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: +7 (913) 8495202.

E-mail: sergeiyuriev@gmail.com