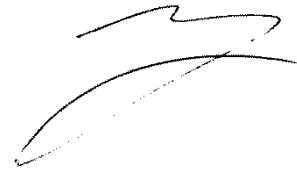


На правах рукописи



УТРОБИН МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИН ПОТЕРИ
И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
С ФОРМИРОВАНИЕМ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Юрьев Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Кулешов Виталий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новикова Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107) и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан «__»_____2019 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета:

Мустафина Лилия Рамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Невынашивание является актуальной проблемой современного здравоохранения. Снижение репродуктивных потерь способствует решению социальных и экономических задач. В последнее десятилетие отмечено повышенное внимание специалистов к разработке методов ранней диагностики, профилактики, лечения [Липатов И.С. и соавт., 2017; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., 2017; Carp, H.J., 2016] и изучению состояний, связанных с репродуктивными потерями [Игнатко И.В. и соавт., 2013; Радзинский В.Е., 2016; Савельева Г.М., Курцер М.А., 2017].

Внимание акушеров-гинекологов в первом триместре беременности обращено на факт формирования ретрохориальной гематомы (РХГ). РХГ диагностируется у каждой пятой женщины с кровотечением из половых путей [Şükür Y.E. et al., 2014], почти в половине случаев беременность с РХГ заканчивается невынашиванием [Biesiada L. et al., 2010].

Формирование РХГ происходит на фоне нарушения инвазии и васкуляризации хориона, сопровождается усилением кровообращения в микроциркуляторном русле, повышением концентрации кислорода в межворсинчатом пространстве, что создаёт условия для развития выкидышей [Милованов А.П., Ожиганова И.Н., 2014].

РХГ может служить предиктором невынашивания на ранних [Tuuli M.G. et al., 2011; Janowicz-Grelewska A., Sieroszewski P., 2013] и поздних сроках беременности [Palatnik A., Grobman W.A., 2015]. РХГ диагностируется у 10–15% женщин с привычным невынашиванием [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Кирющенко П.А. и соавт., 2012]. Повторные потери беременности в популяции встречаются у 1–2% супружеских пар. Каждая потеря беременности повышает риск выкидыша в будущем (две потери – до 29%, три – до 33%) [Valen A.H., 2014].

Степень разработанности темы исследования. Известна важная роль патологии свёртывающей системы крови, аутоиммунных процессов и эндокринопатий, в том числе аутоиммунного тиреоидита [Хегай О.А., 2014; Айламазян Э.К. и соавт., 2015; Леваненко А.А., 2018], в развитии потери беременности. В последние годы активно проводятся исследования влияния изолированных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и других факторов на формирование РХГ, развитие невынашивания [Груздев С.А. и соавт., 2013; Соловова Л.Д., 2014; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2016; Кузнецова Н.Б., 2017]. Результаты проведённых исследований не являются однозначными.

Таким образом, по-прежнему является актуальным изучение причин, патогенеза потери и осложнений беременности.

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс для прогнозирования потери и осложнений беременности, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamnestические особенности у пациентов с формированием ретрохориальной гематомы в первом триместре.

2. Исследовать систему гемостаза, частоту мутаций генов системы гемостаза (*PAI-1*, *FII*, *FV*), фолатного цикла (*MTHFR*), изменения уровня эмбриотропных антител у женщин с формированием ретрохориальной гематомы.

3. Выявить комбинации полиморфных вариантов генов системы гемостаза с изменением уровня аутоантител у женщин с формированием ретрохориальной гематомы, ассоциирующиеся с потерей или патологическим течением беременности.

4. Определить прогностическую ценность выявления комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза и изменения уровня аутоантител для оценки риска привычного выкидыша.

Научная новизна исследования. Доказано негативное значение наличия комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза (*PAI-1*, *FII*, *FV*), фолатного цикла (*MTHFR*) с гиперпродукцией антител к тироглобулину и/или *Fc*-фрагменту иммуноглобулина.

У женщин с ретрохориальной гематомой наличие комбинации мутации в гене *PAI-1* с повышением уровня антител к тироглобулину увеличивает риск развития истмико-цервикальной недостаточности в 5,6 раз, комбинации мутаций генов *PAI-1* и/или *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина – риск развития преждевременного разрыва плодных оболочек (соответственно в 5,5 и 4,5 раза).

Мутации в генах *MTHFR* и/или *FII* в комбинации с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина у женщин с ретрохориальной гематомой увеличивают риск развития выкидыша (соответственно в 2,1 и 3,5 раза). Данные сочетания и комбинация мутации в гене *FII* с повышением уровня антител к тироглобулину у женщин в популяции увеличивают риск привычного выкидыша (соответственно в 1,7; 2,7; 2,1 раза).

Теоретическая и практическая значимость. Выявление комбинаций полиморфных вариантов генов *PAI-1*, *FII*, *FV*, *MTHFR* с гиперпродукцией антител к тироглобулину и/или *Fc*-фрагменту иммуноглобулина позволяет сформировать группу высокого риска по потере и осложнённой течению беременности, персонифицировать спектр лечебных мероприятий на

предгравидарном этапе у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом и при кровотечении в первом триместре беременности. При проведении патогенетической терапии у женщин с ретрохориальной гематомой частота потери беременности составила 4,8%.

Методология и методы исследования. На первом этапе исследования (проспективном) проведено клинико-лабораторное обследование женщин репродуктивного возраста с РХГ в сроке беременности 6–12 недель, включающее определение частоты комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза (*PAI-1*, *FII*, *FV*), фолатного цикла (*MTHFR*) с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину. Женщинам с прогрессирующей беременностью проведён мониторинг течения беременности и родов. На втором этапе (ретроспективном) выявлены ассоциации изучаемых генетических и иммунологических комбинаций с привычным выкидышем в независимой выборке, которые позволяют сформировать группу женщин с высоким риском осложнённого течения беременности, провести патогенетически обоснованную терапию.

Исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, гинекологического отделения ОГАУЗ «Родильный дом имени Н.А. Семашко», ООО «Центр перинатального здоровья», генетической клиники Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Анализ результатов проводили на персональном компьютере с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0 (USA).

Положения, выносимые на защиту

1. Угрожающий и несостоявшийся выкидыш у женщин с формированием ретрохориальной гематомы ассоциирован с высокой частотой мутаций генов системы гемостаза (*PAI-1*, *FII*, *FV*) и фолатного цикла (*MTHFR*) в сочетании с гиперпродукцией аутоантител (к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину). Выявленные комбинации чаще наблюдаются у женщин с несостоявшимся выкидышем.

2. Выявленные комбинации мутаций генов *PAI-1*, *FII*, *FV*, *MTHFR* с гиперпродукцией антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину наблюдаются чаще у женщин с привычным выкидышем, чем у женщин с нормальным репродуктивным анамнезом.

3. Выявление комбинаций полиморфных вариантов генов *PAI-1*, *FII*, *FV*, *MTHFR* с гиперпродукцией антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину позволяет выделить группу риска по осложнённому течению беременности на предгравидарном этапе и ранних сроках беременности, что

позволяет персонифицировать лечение.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, соответствующими поставленным целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации подкреплены фактическими данными, представленными в приведённых таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы диссертации представлены на Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2014), XI научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина «Актуальные проблемы общей медицинской практики» (Северск, 2015), XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2016), XII Межрегиональной научно-практической конференции «Перинатальная медицина. Материнство в центре внимания» (Северск, 2017), XXXI международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018), XIII научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина «Инновационные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» (Северск, 2018), XIV межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина «Актуальные вопросы педиатрической и общей врачебной практики» (Северск, 2019).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Перинатального центра ФГБУ СКБ СибФНКЦ ФМБА России, учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследования.

Личный вклад автора. Результаты исследования получены автором лично или при его непосредственном участии. Автор осуществил разработку дизайна исследования, курацию 85% пациентов, сбор материала на цитогенетическое исследование, статистическую обработку и анализ полученной информации, подготовил публикации, доклады по результатам исследования.

Объём и структура диссертации. Диссертация оформлена по национальному стандарту РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 144 страницах машинописного текста. Состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), четыре

главы собственных исследований (главы 3, 4, 5, 6), обсуждение полученных результатов (глава 7), заключение, выводы, практические рекомендации. Работа содержит 36 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 227 источников, из них 97 отечественных и 130 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В период 2012–2018 гг. выполнено двухэтапное исследование женщин репродуктивного возраста.

На первом (проспективном) этапе проведено обследование и наблюдение 113 женщин с РХГ, обратившихся в сроке гестации 6–12 недель. Пациенты разделены на две группы. Основную группу составили 84 женщины с угрожающим выкидышем, которым проведена патогенетически обоснованная терапия и мониторинг течения беременности. В группу сравнения включено 29 женщин с подтверждённым несостоявшимся выкидышем на момент обращения к врачу акушеру-гинекологу. Пациенты группы сравнения не получали патогенетическую терапию.

Критерии включения пациентов в основную группу основывались на данных ультразвукового исследования: 1) срок беременности от 6 до 12 недель; 2) наличие сердцебиения эмбриона; 3) наличие ретрохориальной гематомы. Критерии исключения: острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания матери, являющиеся противопоказанием для пролонгирования беременности, вспомогательные репродуктивные технологии.

Критерии включения пациентов в группу сравнения основывались на данных ультразвукового исследования: 1) срок беременности от 6 до 12 недель; 2) отсутствие сердцебиения эмбриона; 3) наличие ретрохориальной гематомы. Критерии исключения: острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания, вспомогательные репродуктивные технологии, аномальный кариотип абортуса.

На втором (ретроспективном) этапе изучена первичная документация 309 женщин с различными исходами беременности, проходивших обследование на наличие генетически детерминированной патологии системы гемостаза, фолатного цикла, изменение уровня эмбриотропных антител. Женщины разделены на 3 группы: основную (n=82), сравнения (n=136), контрольную (n=91).

Критерием включения женщин в основную группу явился факт привычного выкидыша в анамнезе; группу сравнения – спорадический выкидыш; контрольную группу – нормальная репродуктивная функция, т.е.

наличие не менее одного случая живорождения при отсутствии репродуктивных потерь в анамнезе. Критериями исключения для всех групп ретроспективного исследования приняты: 1) участие женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий; 2) прерывание беременности по медицинским показаниям; 3) острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы; 4) декомпенсированная экстрагенитальная патология.

Диагностический комплекс проспективного этапа исследования включал изучение жалоб, данных анамнеза, общего и гинекологического осмотра, общеклинического, бактериоскопического и бактериологического (материала из влагалища и цервикального канала) исследования, исследования инфекционного статуса методом ПЦР и ИФА. Эхографическое исследование пациентов проводилось на аппаратах ультразвуковой диагностики «Medison sonoace X8», «Siemens sonoline G40», «Philips iu22», работающих в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования с помощью трансвагинального и трансабдоминального трансдюсеров. Исследование в первом триместре заключалось в определении ультразвуковых признаков угрожающего и несостоявшегося выкидыша, факта отслойки хориона, размеров и локализации ретрохориальной гематомы, особенностей развития эмбриона и экстраэмбриональных структур.

Исследование свертывающей системы крови включало анализ коагулограммы, определение антитромбоцитарных антител, суммарного количества антифосфолипидных антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте; полиморфных вариантов генов системы гемостаза (полиморфизма 20210 G->A протромбина (FII), мутации Лейдена 1691 G->A коагуляционного фактора V (FV), полиморфизма 675 4G/5G (5G->4G) ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), термолабильного варианта A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)). Суммарное количество антифосфолипидных антител определялось методом ИФА набором реагентов «ORGENTEC Anti-Phospholipid Screen». Наличие полиморфных вариантов генов системы гемостаза оценивалось методом ПЦР (РУ 2010/08413, РУ 2010/08414; ООО «ДНК-Технология», г. Москва).

Для исследования уровня эмбриотропных антител использован набор реагентов для полуколичественного определения регуляторных аутоантител в сыворотке крови женщин детородного возраста – тест-система ЭЛИ-П-Комплекс-12» (РУ № ФСР2009/04550; ООО «Медицинский исследовательский центр «ИММУНКУЛУС», г. Москва). С помощью набора определялось сывороточное содержание антител класса G, взаимодействующих с

хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), инсулином, тироглобулином, двуспиральной ДНК, бета-2-гликопротеином I, Fc-фрагментом иммуноглобулинов, коллагеном, белком S100, мембранным антигеном сперматозоидов (*Spr-06*), специфическим антигеном клеток почек (*KiM-05*), антигенами эндотелия сосудов (*ANCA*) и мембран тромбоцитов (*TrM-03*). Все эмбриотропные антитела имеют базовый уровень, определяемый диагностической системой в пределах от «-20» до «+10». В клиническом плане имеют значение «пиковые» изменения уровня аутоантител, выходящие за пределы базового уровня. Повышение уровня аутоантител выше «+10» свидетельствует о гиперреактивной реакции организма на повреждающий фактор, снижение уровня аутоантител ниже «-20» – о гипореактивной реакции.

Проведено цитогенетическое исследование абортусов у женщин с несостоявшимся выкидышем с целью выявления генетических факторов, определяющих прерывание беременности, и исключения их из исследования. Для морфологических исследований врачи-генетики использовали ворсины хориона, метафазные пластины культуры фибробластов кожи с зачатков конечностей или стенки туловища эмбриона. Материал подготовлен по методике «*G bands by trypsin using Giemsa*».

На ретроспективном этапе изучена связь выявленных комбинаций генетических и иммунологических факторов с привычным выкидышем, спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией.

Статистическая обработка данных. Анализ результатов исследования осуществляли с применением статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0 (USA). Для проверки гипотезы о принадлежности выборки некоторому закону распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения ($p > 0,05$) данные исследования оценивали при помощи средней арифметической и стандартного квадратичного отклонения ($M \pm S$), минимальной и максимальной величины, для оценки значимости различий двух несвязанных выборок использовали параметрический метод – t-критерий Стьюдента. При распределении показателей, не соответствующих нормальному ($p < 0,05$), применяли медиану (Me), 5-й, 95-й процентиля (Q_5 - Q_{95}), для оценки значимости различий двух несвязанных выборок - непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных выборок применяли W-критерий Вилкоксона. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах, статистическую значимость различий рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона (при необходимости с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера). Различия принимались статистически незначимыми при $p > 0,05$, неопределённо значимыми при уровне $0,01 \leq p \leq 0,05$, значимыми при уровне $0,001 \leq p < 0,01$,

высоко значимыми при $p < 0,001$. Для определения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска или его отсутствия рассчитывали относительный риск при 95% доверительном интервале (RR, 95% CI), площадь под ROC-кривой, прогностическую ценность. Причинно-следственная связь считалась нулевой при $0 < RR \leq 1,0$, слабой – $1,0 < RR \leq 1,5$, средней – $1,5 < RR \leq 2,0$, высокой – $2,0 < RR \leq 3,2$, очень высокой – $3,2 < RR \leq 5,0$, почти полной – при $RR > 5,0$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст и особенности анамнеза пациентов с РХГ. Проведено проспективное исследование 113 женщин с РХГ. Возраст женщин составил $30,1 \pm 4,7$ лет, минимум – 19 лет, максимум – 42 года. Сравнение групп женщин с угрожающим и несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ не выявило статистически значимых различий (соответственно $29,6 \pm 4,9$ и $31,6 \pm 3,9$ лет, $p=0,056$).

Женщины с РХГ в 50,4% (57/113) случаев имели анамнез, отягощённый гинекологической патологией. Статистически значимых различий при сравнении гинекологического анамнеза женщин клинических групп с РХГ не выявлено (соответственно 48,8% (41/84) и 55,2% (16/29) ($p=0,555$)). Бесплодие встречалось у 3,5% (4/113) женщин, эктопическая беременность – 2,7% (3/113), ВЗОМТ – 14,2% (16/113), НМЦ – 4,4% (5/113), СПКЯ – 2,7% (3/113), миома матки – 7,9% (9/113), кисты яичников – 12,4% (14/113), ИППП – 15,9% (18/113), эндометриоз – 9,7% (11/113), сравнение по клиническим группам также не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Первобеременных среди женщин с РХГ было меньше, чем повторнобеременных (соответственно 26,5% (30/113) и 73,5% (83/113)), а первородящих больше, чем повторнородящих (соответственно 57,5% (65/113) и 42,5% (48/113)). В группе пациентов с несостоявшимся выкидышем повторнобеременных было больше, чем в группе с угрожающим выкидышем (соответственно 89,7% (26/29) и 67,9% (57/84), $p=0,027$), а повторнородящих меньше (соответственно 27,6% (8/29) и 47,6% (40/84), $p=0,097$).

Артифициальные аборты имели в анамнезе 31,0% (35/113) женщин. Частота артифициальных абортов в клинических группах не имела статистически значимых различий (соответственно 31,0% (26/84) и 31,0% (9/29), $p=1,000$). У 42,5% (48/113) женщин с РХГ предыдущие беременности закончились выкидышами. Наиболее часто анамнез был отягощён спорадическим выкидышем, реже привычным (соответственно 28,3% (32/113) и 14,2% (16/113)). В группе с несостоявшимся выкидышем спорадические и привычные выкидыши наблюдались в анамнезе чаще, чем в

группе с угрожающим выкидышем (соответственно 44,8% (13/29) и 22,6% (19/84), $p=0,023$; 34,5% (10/29) и 7,1% (6/84), $p=0,001$).

Таким образом, пациенты с РХГ имеют высокую частоту акушерско-гинекологической патологии. Наблюдаемые женщины представлены преимущественно повторнобеременными и первородящими. Этот дисбаланс ещё более выражен в группе женщин с несостоявшимся выкидышем в сравнении с группой женщин, имеющих угрожающий выкидыш. Дисбаланс связан с высокой частотой потери желанных беременностей в анамнезе пациентов группы с несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ ($p<0,05$).

Клиническая картина и ультразвуковое исследование у пациентов с РХГ. Кровотечение из половых путей наблюдалось у 78,8% (89/113) пациентов, болевой синдром – у 46,0% (52/113). Обращает внимание, что на момент выявления РХГ у пациентов группы с угрожающим выкидышем наблюдалась более яркая клиническая картина (кровотечение из половых путей – у 88,1% (74/84), болевой синдром – у 57,1% (48/84)), чем у пациентов с несостоявшимся выкидышем (соответственно 51,7% (15/29) и 13,8% (4/29)), в обоих случаях различия статистически значимые ($p=0,0001$).

Объём РХГ на момент обращения пациентов составил 1,80 (0,20–24,50) см³. Наиболее часто выявлены РХГ малого размера (до 15 см³) – у 90,3% (102/113) пациентов, реже средние (от 15 до 25 см³) и большие (25–40 см³) – соответственно у 5,3% (6/113) и 4,4% (5/113). Между группами с угрожающим и несостоявшимся выкидышем статистически значимых различий по частоте различной степени объёма РХГ не выявлено (соответственно 86,9% (73/84) и 100% (29/29), $p=0,063$; 7,1% (6/84) и 0% (0/29), $p=0,336$; 6,0% (5/84) и 0% (0/29), $p=0,326$).

Согласно проведённому исследованию срок беременности у пациентов с диагностированной РХГ, рассчитанный по дате последней менструации, составил 9,0 (6,0–13,0) недель, минимум – 6,0 недель, максимум – 13,0 недель. В основной группе – 9,0(6,0–13,0) недель, в группе сравнения – 9,0(6,5–11,3) недель, сравнение групп не имело статистически значимых различий ($p=0,611$).

Срок беременности по данным ультразвукового исследования, основанный на измерении КТР на момент выявления РХГ, составил 8,0 (6,0–12,0) недель, минимум – 6,0 недель, максимум – 12,0 недель. Пациенты с угрожающим выкидышем имели больший срок гестации, чем пациенты с несостоявшимся (соответственно 8,5 (6,0–12,0) и 8,0 (6,0–9,7) недель, $p=0,001$).

В 52,2% (59/113) наблюдений хорион располагался по периферии, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем в группе с несостоявшимся (соответственно 44,0% (37/84) и 75,9% (22/29), $p=0,007$). Из литературных источников известно, что локализация хориона по периферии эхоскопически

регистрируется до 7–8 недель гестации, в дальнейшем хорион дифференцируется на гладкий и ветвистый [Лукьянова Е.А., 2015]. В этот же период (7–9 недель) первая волна инвазии хориона достигает своего максимума, складываются морфологические, биохимические и гемостазиологические условия, повышающие риск потери беременности [Кириченко А.К., 2005; Груздев С.А., 2013]. Максимум развития первой волны инвазии совпадает с началом аллантаидного периода кровообращения, продолжающегося до 16 недель. Патологическое течение аллантаидного периода проявляется нарушением васкуляризации трофобласта, что определяет течение и исход беременности. Формирование РХГ в период до 8–9 недель связано с повышением риска потери беременности [Кузнецова Н.Б., 2017; Maso G. et al., 2005]. Таким образом, различия в локализации хориона и сроке беременности по результатам ультразвукового исследования между пациентами клинических групп с РХГ связаны с прекращением развития эмбриона в более ранний период под воздействием неблагоприятных факторов. Срок гестации 8 недель является критическим в формировании маточно-плацентарного кровообращения. Формирующаяся в этот период РХГ во многом определяет развитие плодного яйца, является маркёром неблагоприятного исхода беременности. Пациенты с РХГ имеют высокую частоту клинических проявлений (кровотечение из половых путей и болевой синдром). В группе с угрожающим выкидышем клиническая картина более яркая, чем в группе с несостоявшимся выкидышем. Та же тенденция имеет место и в измерении объёма субхориального кровоизлияния (чаще выявлены РХГ среднего и большого объёма). Проведённое исследование не выявило статистически значимых различий по частоте различных степеней объёма РХГ между группами с угрожающим и несостоявшимся выкидышем.

Изменение свёртывающей системы крови у пациентов с РХГ.

Формирование РХГ в первом триместре ассоциируется с различными полиморфными вариантами генов системы гемостаза и фолатного цикла у 92,0% (104/113) пациентов. Методом ПЦР полиморфизм 675 4G/5G (5G->4G) ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) выявлен у 61,9% (70/113) женщин, термолабильный вариант A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) – 52,2% (59/113), полиморфизм 20210 G->A протромбина (*FII*) – 4,4% (5/113), мутация Лейдена 1691 G->A коагуляционного фактора V (*FV*) – 4,4% (5/113). В 62,8% (71/113) наблюдений пациенты имели один полиморфизм, сочетание двух полиморфизмов – в 27,4% (31/113), сочетание трех полиморфизмов – в 1,8% (2/113). В группе женщин с угрожающим выкидышем полиморфные варианты генов системы

гемостаза, фолатного цикла выявлены в различных сочетаниях у 97,6% (82/84), в группе женщин с несостоявшимся выкидышем – у 75,9% (22/29) ($p=0,001$).

Изменение уровня антитромбоцитарных антител выявлено у 68,1% (77/113) женщин с РХГ, в группе с угрожающим выкидышем – у 75,0% (63/84), в группе с несостоявшимся выкидышем – у 48,3% (14/29) ($p=0,008$).

Повышение уровня антифосфолипидных антител класса G (АФА-скрининг) обнаружено у 15,0% (17/113) женщин с РХГ, антител класса M не выявлено. В группе женщин с угрожающим выкидышем антитела присутствовали в 11,9% (10/84) случаев, в группе с несостоявшимся выкидышем – в 24,1% (7/29) ($p=0,198$).

Исследование свёртывающей системы крови женщин с РХГ в первом триместре выявило общую тенденцию к тромбинемии – показатели РФМК по верхней границе нормы – 5,00 (3,50–7,10) (Min-Max 3,00–11,60) мг/100 мл. Однако статистически значимых различий по уровню тромбинемии у женщин клинических групп с РХГ не выявлено ($p=0,319$).

Генетически детерминированная патология системы гемостаза, фолатного цикла, изменение уровня антитромбоцитарных антител, наличие антифосфолипидных антител, тромбинемия у женщин с РХГ являются несомненными факторами невынашивания. Тем не менее, высокая частота мутаций генов системы гемостаза, фолатного цикла, изменения уровня антитромбоцитарных антител у женщин с РХГ, превалирование данных маркёров в группе женщин с угрожающим выкидышем в сравнении с несостоявшимся, затрудняет использование их в качестве предикторов потери беременности без учёта других факторов. Существует концепция, согласно которой носительство тромбогенных аллелей под воздействием дополнительных факторов приводит организм женщины в «состояние тромботической готовности», реализующееся во время беременности [Момот А.П., 2012]. Необходим поиск предикторов, взаимодействующих с известными факторами, определяющих нарушение инвазии трофобласта и микроциркуляции, формирование РХГ, невынашивание беременности.

Тиреоидный статус пациентов с РХГ. Так как анамнез 14,2% (16/113) женщин с формированием РХГ в первом триместре был отягощён патологией щитовидной железы (гипотиреоз, АИТ), нами проведён скрининг отклонения уровня содержания антител к тироглобулину. Случаев снижения уровня аутоантител не выявлено. Повышение уровня антител к тироглобулину наблюдалось у 34,5% (39/113) женщин проспективного исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение частоты повышения уровня антител к тироглобулину у пациентов клинических групп с РХГ по данным анамнеза и результатам обследования

Показатель	Группа пациентов с угрожающим выкидышем (n=84)		Группа пациентов с несостоявшимся выкидышем (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Повышение уровня аутоантител по данным анамнеза	8	9,5	4	13,8	0,501
Повышение уровня аутоантител по результатам обследования	18	21,4	21	72,4	0,0001

Сравнение частоты повышения уровня антител к тироглобулину в клинических группах по данным анамнеза не имело статистически значимых различий. Обследование позволило выявить, что в группе женщин с несостоявшимся выкидышем повышение уровня аутоантител наблюдается чаще, чем в группе с угрожающим. По данным обследования изменение тиреоидного статуса (АИТ, гипотиреоз, носительство антител) диагностировано у 38,1% (43/113) женщин, что в 2,7 раза чаще, чем было выявлено из анамнеза. АИТ выявлен у 23,0% (26/113) женщин, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем с несостоявшимся (соответственно 15,5% (13/84), 44,8% (13/29), $p=0,001$). Носительство антител к щитовидной железе без АИТ выявлено у 11,5% (13/113) пациентов, сравнение клинических групп имеет ту же тенденцию (соответственно 6,0% (5/84) и 27,6% (8/29), $p=0,005$).

Патология щитовидной железы ассоциируется с высоким риском невынашивания [Alexander E.K. et al., 2017]. Потерю беременности связывают с антител-опосредованной сниженной функцией щитовидной железы, кросс-реактивностью антитиреоидных антител с рецепторами ХГЧ на zona pellucida, специфической аутоиммунной реактивностью и повышенным уровнем эндометриальных цитокинов [Twig G., 2012]. Образующиеся патогенные иммунные комплексы, цитотоксичные для клеток плаценты, определяют её деструкцию [Айламазян Э.К. и соавт., 2015].

Женщины с формированием РХГ в первом триместре гестации, учитывая возраст, паритет, анамнез по патологии щитовидной железы должны проходить обследование сывороточного уровня антитиреоидных антител. В нашем исследовании круг пациентов с дисфункцией щитовидной железы и/или антитиреоидным статусом в процессе дообследования составил более 1/3 респондентов. Среди женщин с диагностированной в первом триместре РХГ, являющейся маркёром полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла, повышение уровня антитиреоидных антител определялось значительно чаще в группе с несостоявшимся выкидышем, чем в группе с

угрожающим ($p=0,0001$). Следовательно, повышение уровня антитиреоидных антител может быть рассмотрено в качестве предиктора потери беременности.

Характеристика состава микрофлоры у пациентов с РХГ. Учитывая высокую частоту осложнённого акушерско-гинекологического анамнеза у наблюдаемых женщин с формированием РХГ, проведено изучение состава микрофлоры.

При микроскопическом исследовании влагалищного секрета у 85,8% (97/113) пациентов с РХГ превалировала палочка Додерлейна, у 14,2% (16/113) – кокко-бациллярная флора, в одном случае (1,2%) выявлена *Trichomonas vaginalis*. Количество лейкоцитов в поле зрения составило 8,00 (1,00–33,60). Бактериологическое исследование влагалищного секрета выявило преимущественно *Enterococcus faecalis* у 34,5% (39/113) пациентов, *Staphylococcus epidermidis* – у 12,4% (14/113), в 53,1% (60/113) случаев роста микрофлоры не выявлено. При исследовании методом ПЦР материала из цервикального канала *Chlamydia trachomatis* определялась у 7,1% (8/113) женщин, *Mycoplasma genitalium* – у 2,7% (3/113), *Ureaplasma urealyticum* – у 7,1% (8/113), *HPV 16* и/или *18* – у 3,5% (4/113). Исследование крови пациентов на *TORCH*-комплекс методом ИФА выявило антитела (Ig G) к *Toxoplasma gondii* у 28,3% (32/113) пациентов, *Rubeolla* – у 79,6% (90/113), *CMV* – у 81,4% (92/113), *HSV 1, 2* типа – у 90,3% (102/113). Иммуноглобулинов класса М к указанным возбудителям заболеваний не обнаружено. Таким образом, нарушение состава микрофлоры – частое явление у женщин с РХГ. Сравнение состава микрофлоры обеих клинических групп женщин с РХГ не выявило статистически значимых различий ($p>0,05$).

Маркёр воспалительного процесса у пациентов с РХГ. Повышение уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина («ревматоидный фактор») – маркёр системного воспалительного процесса. Повышение уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина наблюдалось у 15,0% (17/113) женщин, в группе с угрожающим выкидышем реже, чем с несостоявшимся (соответственно 6,0% (5/84), 41,4% (12/29), $p=0,0001$).

Выявление высокой частоты инфекционных факторов и аутоиммунных реакций, ассоциированных с воспалительными процессами, у женщин с РХГ согласуется с литературными данными. Известно, что нарушение микробиоты влагалища повышает риск невынашивания [Уиткин С.С., 2016; Манухин И.Б. и соавт., 2017]. Урогенитальная инфекция в ранние сроки беременности усиливает имеющийся оксидативный стресс [Жамбалова Б.А. и соавт., 2017]. Длительно персистирующую бессимптомную инфекцию считают триггером системного воспалительного ответа и зарубежные авторы [Gomez-Lopez N. et al., 2010; Peltier M.R. et al. 2010]. Ассоциацию повышения уровня

провоспалительных цитокинов, полиморфизмов генов цитокинов и РХГ отмечают отечественные [Кунешко Н.Ф., 2010; Панфилова О.Ю., 2012; Соловова Л.Д., 2014] и зарубежные авторы [Faramarzi S. et al., 2013]. Цитотрофобластические пробки имеют *Fc*-рецепторы иммуноглобулина и всегда поражаются при наличии хронического воспалительного процесса в материнском организме. Недостаточность цитотрофобластической инвазии, отсутствие обтурирующих цитотрофобластических «пробок» в спиральных артериях приводит к преждевременному началу материнского кровотока в межворсинчатом пространстве. Артериальная кровь несёт в себе свободные радикалы, которые усугубляют повреждение щеточной каймы, вызывая дефицит её важнейшего фермента – плацентарной щелочной фосфатазы, обеспечивающей в нормальных условиях противосвёртывающие свойства синцитиотрофобласта. Реакции системного воспалительного ответа и гемостазиологические изменения приводят к нарушению волн инвазии хориона, формированию РХГ, нарушению течения беременности [Груздев С.А., 2013]. Таким образом, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (прежде всего патология воспалительного характера), изменение состава микрофлоры, повышение уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина ассоциируются с формированием РХГ. Наличие маркёра воспалительного процесса также может быть рассмотрено в качестве предиктора прекращения развития беременности в первом триместре.

Прогностическое значение комбинаций мутаций генов системы гемостаза, фолатного цикла с маркёрами аутоиммунных процессов у пациентов с РХГ. Отклонение индивидуального уровня аутоиммунного ответа за пределы референсного интервала у женщин с РХГ зарегистрировано в виде повышения или снижения уровня по всем 12 видам эмбриотропных антител. Высоко значимые статистические различия между клиническими группами наблюдались по отклонению уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина и тироглобулину ($p=0,0001$), изменение уровня аутоантител чаще наблюдалось у женщин с несостоявшимся выкидышем, чем с угрожающим (соответственно 44,8% (13/29), 72,4% (21/29) и 7,1% (6/84), 21,4% (18/84)).

Снижение уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина выявлено у 1,8% (2/113) женщин с РХГ, в группе с угрожающим выкидышем – у 1,2% (1/84), в группе с несостоявшимся выкидышем – у 3,4% (1/29). Снижения уровня антител к тироглобулину не выявлено. Поскольку патогенетически важна гиперреактивная реакция организма женщины, далее проведен анализ только повышения уровня аутоантител (таблица 2).

Таблица 2 – Частота повышения уровня эмбриотропных антител у пациентов с РХГ

Показатель	Пациенты с РХГ (n=113)		Группа пациентов с угрожающим выкидышем (n=84)		Группа пациентов с несостоявшимся выкидышем (n=29)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Повышение уровня эмбриотропных антител*	47	41,6	21	25,0	26	89,7	0,0001
Повышение уровня антител к <i>Fc</i> -фрагменту иммуноглобулина	17	15,0	5	6,0	12	41,4	0,0001
Повышение уровня антител к тироглобулину	39	34,5	18	21,4	21	72,4	0,0001
Примечание: * – повышение уровня антител к <i>Fc</i> -фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину							

Повышение уровня эмбриотропных антител в группе женщин с угрожающим выкидышем наблюдалось реже, чем в группе с несостоявшимся.

Изучение связи комбинаций маркёров воспалительных процессов, патологии щитовидной железы (гиперреактивности эмбриотропных антител) и генетически детерминированной патологии системы гемостаза, фолатного цикла с осложнениями течения беременности, в том числе с невынашиванием, ранее не проводилось.

У 6,2% (7/113) женщин повышение уровня аутоантител не сочеталось с исследуемыми полиморфизмами, все случаи приходятся на группу с несостоявшимся выкидышем. С практической точки зрения вызывает интерес частота комбинаций мутаций генов системы гемостаза, фолатного цикла с маркёрами аутоиммунных процессов у женщин с формированием РХГ в первом триместре, их влияние на течение беременности. Полиморфные варианты генов системы гемостаза и фолатного цикла сочетались с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину у 35,4% (40/113) женщин. Женщины с данной комбинацией факторов чаще наблюдались в группе с несостоявшимся выкидышем, чем в группе с угрожающим (соответственно 65,5% (19/29), 25,0% (21/84), $p=0,0001$).

У пациентов, имеющих изучаемые комбинации факторов, беременность почти в 3 раза чаще завершилась выкидышем, чем у пациентов без данных комбинаций (RR 2,808, 95% CI 1,569–5,026, Se 0,606, Sp 0,750). Мутации в генах *MTHFR* и/или *FII* в комбинации с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина имеют соответственно высокую (RR 2,089, 95% CI 1,024–4,259, Se 0,121, Sp 0,963) и очень высокую силу связи с выкидышами (RR 3,500,

95%CI 2,612–4,691, Se 0,030, Sp 1,000). Данные маркёры являются высокоспецифичными предикторами выкидыша.

Выявлена значимая связь между наличием комбинации мутации в гене *PAI-1* с повышением уровня антител к тироглобулину и истмико-цервикальной недостаточностью (RR 5,556, 95%CI 1,926–16,028, Se 0,400, Sp 0,932). Комбинации мутаций генов *PAI-1* и/или *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина ассоциировались с преждевременным разрывом плодных оболочек (соответственно RR 5,455, 95%CI 2,480–11,998, Se 0,214, Sp 0,986 и RR 4,500, 95%CI 1,731–11,700, Se 0,143, Sp 0,986).

Таким образом, изучаемые мутации генов свёртывающей системы крови и/или фолатного цикла в различных комбинациях с повышением уровня аутоантител у женщин с РХГ в первом триместре являются маркёрами и предикторами неблагоприятного течения и исхода беременности (рисунок 1).



Рисунок 1 – Связь факторов тромбогенного риска и повышенной аутоиммунной реактивности с осложнениями течения беременности

Терапия и течение беременности у пациентов с РХГ. Лечение женщин с угрожающим выкидышем на фоне РХГ, проводимое в рамках нашего исследования, базировалось на материалах Приказа Минздрава РФ от 01.11.2012 № 572н и Письма Минздрава РФ от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3482.

Пациентам с угрожающим выкидышем назначался гестаген, выбор препарата определялся рандомизацией методом конвертов. Дидрогестерон назначался в дозе 40 мг однократно, далее до купирования симптомов выкидыша по 10 мг через 8 часов. Микронизированный прогестерон вводился вагинально по 400 мг в сутки до купирования симптомов угрожающего выкидыша. Женщинам с привычным выкидышем в анамнезе дидрогестерон назначался по 10 мг x 2 раза в сутки, микронизированный прогестерон – по 200 мг/сутки до 20 недель беременности. Микронизированный прогестерон в суточной дозе 200 мг до 34-й недели рекомендовалось вводить вагинально женщинам, имеющим длину шейки матки 25 мм и менее. С гемостатической целью назначалась транексамовая кислота 750–1500 мг в сутки курсом до 5–7 дней. Фолиевую кислоту рекомендовали в суточной дозе 0,4 мг до 12 недель беременности. При наличии мутации в гене *MTHFR* и нарушении кровообращения в первом триместре (формирование РХГ) фолиевая кислота назначалась в дозировке 5 мг в сутки курсом в течение беременности и трёх месяцев после родоразрешения. Наличие гиперкоагуляции и/или мутаций генов системы гемостаза было основанием для введения надропарина кальция 0,3–0,6 мл подкожно. Начало терапии, длительность курса определялась индивидуально под динамическим контролем свёртывающей системы крови. Женщинам с изменением тиреоидного статуса врачом эндокринологом проводилось дообследование. При верификации диагноза гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит дифференцированно назначался левотироксин натрия (25–75 мкг в сутки).

В результате проведения комплексной патогенетически обоснованной терапии у 78,6% (66/84) женщин основной клинической группы наблюдался регресс РХГ, из них у 62,1% (41/66) – полный регресс, у 37,9% (25/66) – частичный регресс в течение госпитализации в первом триместре беременности. При выполнении второго ультразвукового скрининга РХГ не диагностировалась у 100% женщин.

У 79,8% (67/84) женщин беременность закончилась срочными родами. Однако невынашивание наблюдалось у 20,2% (17/84) пациентов с РХГ, в том числе выкидыш – у 4,8% (4/84), в первом триместре – у 1,2% (1/84), во втором триместре – у 3,6% (3/84); преждевременные роды – у 15,5% (13/84). Течение беременности осложнилось плацентарной недостаточностью с внутриутробной задержкой развития плода у 27,4% (23/84) пациентов, преэклампсией – у 22,6% (19/84), истмико-цервикальной недостаточностью – у 11,9% (10/84), преждевременным разрывом плодных оболочек – у 16,7% (14/84).

Известно, что при формировании РХГ повышается сосудистое сопротивление в спиральных артериях, расположенных в области гематомы,

вплоть до отсутствия диастолического компонента кровотока при большом объёме гематомы. При регрессе и процессах организации гематомы наблюдается нормализация показателей сосудистого сопротивления [Мартirosян Н.Т., 2010]. Повышение кровотока в спиральных артериях на фоне гипопрогестеронемии можно рассматривать, как причину угрожающего выкидыша и осложнений течения беременности [Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2016]. Применение дидрогестерона и микронизированного прогестерона снижает сосудистое сопротивление [Ghosh S. et al., 2014]. Препараты с прогестагенным действием принимают участие в иммунорегуляции материнской иммунной системы [Schindler A.E., 2010]. Носительство тромбогенных аллелей, воспалительные процессы, синдром системного воспалительного ответа, аутоиммунные процессы играют важную роль в патогенезе невынашивания и в частности ранних выкидышей. Развивающаяся на их фоне эндотелиальная дисфункция, тромбозы, кровоизлияния и некрозы служат патогенетическим фоном для нарушения инвазии и васкуляризации хориона. В этой связи раннее начало терапии прогестероном и низкомолекулярным гепарином значительно улучшает прогноз течения беременности [Момот А.П., 2012; Макацария А.Д. и соавт., 2015].

В результате проспективного исследования выявлено, что 79,3% (23/29) женщин с несостоявшимся выкидышем на фоне РХГ имеют привычный выкидыш: у 44,8% (13/29) – данный выкидыш второй по счёту, у 34,5% (10/29) – третий и более. У 65,5% (19/29) женщин с несостоявшимся выкидышем наблюдается сочетание генетических и иммунологических факторов. В проспективном исследовании наличие комбинаций мутаций в генах *MTHFR* и/или *FII* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина увеличивает риск выкидыша в 2–3,5 раза ($p < 0,05$).

Выявление патогенетических звеньев формирования РХГ и осложнений течения беременности, своевременная и адекватная терапия, снижают риск неблагоприятного исхода беременности. Следовательно, формирование группы женщин с высоким риском осложнений течения беременности на основании выявления комбинаций генетических и иммунологических факторов с последующей персонализированной терапией позволяет снизить потери беременности.

Связь комбинаций генетических и иммунологических изменений с привычным выкидышем. Исходя из полученных результатов проспективного исследования, на ретроспективном этапе исследования у 309 женщин репродуктивного возраста изучена связь между наличием комбинаций полиморфных вариантов генов системы гемостаза (*PAI-1*, *FV*, *FII*), фолатного цикла (*MTHFR*) с повышением уровня эмбриотропных антител (повышение

уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину) и привычным выкидышем.

Комбинации изучаемых генетических и аутоиммунных изменений выявлены у 34,3% (106/309) женщин: в группе с привычным выкидышем – у 50,0% (41/82), в группе со спорадическим выкидышем – у 27,9% (38/136), в группе женщин с нормальной репродукцией – у 29,7% (27/91). Сравнение женщин с привычным выкидышем с женщинами групп со спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией выявило, что первые имеют комбинации мутаций генов системы гемостаза (*PAI-1*, *FV*, *FII*) и/или фолатного цикла (*MTHFR*) и повышение уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину чаще (соответственно $p=0,002$, $p=0,007$). Отдельные изучаемые комбинации также превалируют у женщин с привычным выкидышем ($p>0,05$).

Полученные результаты согласуются с материалами более ранних работ, где отмечено, что женщины с привычной потерей беременности в 5–7 недель гестации имеют высокую частоту инфекционно-воспалительного фактора, аутоиммунные и генетически обусловленные тромбофилические состояния, повышение уровня цитотоксичных клеток [Тетруашвили Н.К., 2008]. В данном исследовании рассматривается риск потери беременности при наличии комбинации взаимодействующих факторов.

Наличие изучаемых комбинаций генетических и аутоиммунных изменений у женщин ассоциировано с привычным выкидышем в отличие от спорадического выкидыша и нормальной репродукции (соответственно RR 1,759, 95%CI 1,261–2,456, Se 0,500, Sp 0,721 и RR 1,544, 95%CI 1,136–2,099, Se 0,500, Sp 0,703). Риск привычного выкидыша относительно спорадического прежде всего увеличивают комбинации повышения уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина с мутациями в генах *MTHFR* и/или *FII* (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), относительно нормальной репродукции – те же 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) и повышение уровня антител к тироглобулину в комбинации с мутацией в гене *FII* (RR 2,123, 95%CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000).

Для оценки риска развития привычного выкидыша наибольшее значение имеет расчёт прогностической ценности следующих комбинаций: мутации гена *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, мутации гена *FII* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, мутации гена *FII* с повышением уровня антител к тироглобулину (таблица 3).

Таблица 3 – Прогностическая ценность комбинаций мутаций генов и повышения уровня аутоантител для оценки риска привычного выкидыша

Показатель	Мутация гена <i>MTHFR</i> + повышение уровня антител к <i>Fc</i> -фрагменту иммуноглобулина	Мутация гена <i>FII</i> + повышение уровня антител к <i>Fc</i> -фрагменту иммуноглобулина	Мутация гена <i>FII</i> + повышение уровня антител к тироглобулину
Чувствительность, %	9,76	1,22	1,22
Специфичность, %	96,48	100	99,12
Положительная вероятность болезни, %	2,77	–	1,38
Отрицательная вероятность болезни, %	0,94	0,99	1
Распространённость заболевания, %	26,54	26,54	26,54
Прогностическая ценность положительного результата, %	50	100	33,33
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	74,4	73,7	73,53

Таким образом, вероятность развития привычного выкидыша при выявлении комбинации мутации гена *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина составляет 50%, мутации гена *FII* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина – 100%, мутации гена *FII* с повышением уровня антител к тироглобулину – 33,3%.

Заключение

Результаты проведённого исследования позволяют утверждать, что обследование женщин с отягощённым акушерским анамнезом, формированием РХГ, привычным выкидышем, на наличие комбинаций полиморфных вариантов генов *PAI-1*, *FV*, *FII*, *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину является целесообразным. Наличие комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня эмбриотропных антител ассоциируется с выкидышем при формировании РХГ, осложнениями течения беременности, привычным выкидышем. Комбинации мутации в гене *PAI-1* с повышением уровня антител к тироглобулину, мутаций генов *PAI-1* и/или *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, мутации в гене *FII* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, мутации в гене *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина являются

высокоспецифичными предикторами-дискриминаторами неблагоприятного течения и исхода беременности.

Можно утверждать, что новый подход к обследованию женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, в том числе с привычным выкидышем и РХГ, позволяет выявить комплекс активно взаимодействующих факторов, определяющих осложнённое течение беременности. Выделение женщин группы высокого риска актуально как на этапе предгравидарной подготовки, так и при кровотечении на ранних сроках беременности. Назначение женщинам данной группы комплексной персонифицированной патогенетически обоснованной терапии, включающей гестагены, препараты гормона щитовидной железы, фолаты, низкомолекулярный гепарин, транексамовую кислоту позволяет улучшить течение и исход беременности.

Выводы

1. Ретрохориальная гематома в первом триместре формируется преимущественно у повторнобеременных (73,5%) первородящих (57,5%) женщин с искусственными абортами (31,0%) и выкидышами (42,5%) в анамнезе. Течение беременности у женщин с ретрохориальной гематомой осложнилось плацентарной недостаточностью с внутриутробной задержкой развития плода в 27,4% случаев, преэклампсией – в 22,6%, истмико-цервикальной недостаточностью – в 11,9%, преждевременным разрывом плодных оболочек – в 16,7%, преждевременными родами – в 15,5%.

2. У 41,6% женщин с ретрохориальной гематомой выявлено повышение уровня антител к тироглобулину и/или *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, у 92,0% – мутации генов гемостаза (*PAI-1*, *FV*, *FII*) и/или фолатного цикла (*MTHFR*). Активация аутоиммунного процесса при наличии тромбогенных аллелей выявлена у 25,0% (21/84) женщин с угрожающим выкидышем и 65,5% (19/29) женщин с несостоявшимся выкидышем ($p=0,0001$).

3. Выкидыши у женщин с ретрохориальной гематомой ассоциированы с комбинациями мутаций генов *PAI-1*, *FV*, *FII*, *MTHFR* и повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину (RR 2,808). Наибольший вклад вносят мутации в генах *MTHFR* и/или *FII* в комбинации с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина (RR 2,089 и RR 3,500) ($p<0,05$).

4. Развитие истмико-цервикальной недостаточности у женщин с ретрохориальной гематомой ассоциировано с комбинацией мутации в гене *PAI-1* и повышением уровня антител к тироглобулину (RR 5,556), преждевременного разрыва плодных оболочек – с комбинациями

полиморфизма в гене *PAI-1* и повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина (RR 5,455), полиморфизма в гене *MTHFR* и повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина (RR 4,500) ($p < 0,05$).

5. Комбинации мутаций генов *PAI-1*, *FV*, *FII*, *MTHFR* с гиперпродукцией антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину чаще выявлены у женщин с привычным выкидышем (50,0%), чем со спорадическим (27,9%, $p = 0,002$) и нормальным репродуктивным анамнезом (29,7%, $p = 0,007$). Вероятность развития привычного выкидыша максимальна при наличии комбинаций мутаций в генах *MTHFR* и/или *FII* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, мутации в гене *FII* с повышением уровня антител к тироглобулину, прогностическая ценность положительного результата составляет соответственно 50%, 100% и 33,3%.

Практические рекомендации

1. На предгравидарном этапе женщинам с потерей и осложнённым течением беременности в анамнезе (формирование ретрохориальной гематомы, выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды) целесообразно проводить обследование на наличие комбинаций мутаций генов *PAI-1*, *FV*, *FII*, *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину для определения группы повышенного риска по развитию гестационных осложнений.

2. Женщинам, имеющим на ранних сроках беременности кровотечение из половых путей и/или ретрохориальную гематому, также необходимо проводить обследование на наличие комбинаций мутаций генов *PAI-1*, *FV*, *FII*, *MTHFR* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, тироглобулину.

3. При выявлении у женщин комбинаций мутаций в генах *MTHFR* и/или *FII* с повышением уровня антител к *Fc*-фрагменту иммуноглобулина, мутации в гене *FII* с повышением уровня антител к тироглобулину целесообразно назначение гестагенов до 20 недель для снижения риска привычного выкидыша.

4. При обнаружении комбинации мутации в гене *PAI-1* с повышением уровня антител к тироглобулину необходимо с первого ультразвукового скрининга (11–14 недель) проведение цервикометрии в динамике для своевременного выявления и коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Утробин, М.В. Оценка системы гемостаза и аутоиммунной патологии в первом триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В. Утробин, Т.Н. Немцева // Актуальные проблемы общей медицинской практики : материалы XI научно-практической конференции посвящённой памяти А.Ф. Родина. – Северск, 2015. – С. 145–146.
2. Юрьев, С.Ю. Нетромботические эффекты антифосфолипидных антител при невынашивании беременности / С.Ю. Юрьев, Т.Н. Немцева, М.В. Утробин // Актуальные проблемы общей медицинской практики : материалы XI научно-практической конференции посвящённой памяти А.Ф. Родина. – Северск, 2015. – С. 160–162.
3. Утробин, М.В. Уровень эмбриотропных антител у носителей наследственных тромбофилий как маркёр риска потери беременности в первом триместре / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2016. – № 9. – С. 606–607. ИФ (РИНЦ) - 0,531
4. Утробин, М.В. Оценка показателей общего анализа крови, свёртывающей системы крови в первом триместре беременности у пациентов с ретрохориальной гематомой / М.В. Утробин, Т.Н. Немцева, С.Ю. Юрьев // **Мать и Дитя – 2016 : сборник тезисов XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»**. – Москва, 2016. – С. 112–113.
5. Утробин, М.В. Роль изменения уровня эмбриотропных антител и терапии гестагенами у женщин с угрожающим выкидышем на фоне ретрохориальной гематомы в первом триместре беременности / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Перинатальная медицина. Материнство в центре внимания : материалы XII Межрегиональной научно-практической конференции**. – Северск, 2017. – С. 65–67.
6. Утробин, М.В. Прогностическая роль сочетания полиморфизма генов системы гемостаза и изменения уровня эмбриотропных аутоантител в первом триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев, Е.В. Орлова // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»**. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 38–43. ИФ (РИНЦ) - 0,265
7. Утробин, М.В. Прогностическая ценность иммунологических и генетических исследований в первом триместре беременности при формировании ретрохориальной гематомы / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Опухоли женской репродуктивной системы**. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 57–62. ИФ (РИНЦ) - 0,634.
8. Утробин, М.В. Прогнозирование невынашивания у пациентов с ретрохориальной гематомой / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний : материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии**. – Москва, 2018. – С. 133–134.
9. Утробин, М.В. Роль сочетанных иммунологических и гемостазиологических нарушений в патогенезе ранних репродуктивных потерь / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Инновационные лечебно-диагностические технологии в клинической практике : материалы XIII научно-практической конференции, посвящённой памяти А.Ф. Родина**. – Северск, 2018. – С. 98–100.
10. Утробин, М.В. Иммунологические и генетические изменения, как предикторы потери беременности при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре /

М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Acta biomedical scientific.** – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 9–15. ИФ (РИНЦ) - 0,247

11. Утробин, М.В. Возможности прогнозирования привычного выкидыша на этапе предгравидарной подготовки / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев, Е.В. Утробина // Актуальные вопросы педиатрической и общей врачебной практики : материалы XIV межрегиональной научно-практической конференции посвящённой памяти А.Ф. Родина. – Северск, 2019. – С. 82-84.

12. Утробин, М.В. Формирование группы риска потери и осложнений течения беременности на основании выявления комбинаций генетических и иммунологических факторов / М.В. Утробин, С.Ю. Юрьев // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2019. № 2. – С. 15-19. ИФ (РИНЦ) - 0,418

Список сокращений

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ген FII, V – гены факторов II, V свёртывания крови

ген MTHFR - ген метилентетрагидрофолатредуктазы

ген PAI-1 –ген ингибитора активатора плазминогена

РХГ – ретрохориальная гематома

Тираж 100 экз. Заказ .

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.

Тел. (3822) 533018.