

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.5.1

УДК 618.39-079.6

Утробин М.В.^{1, 2}, Юрьев С.Ю.^{1, 2}

Иммунологические и генетические изменения как предикторы потери беременности при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре

¹ ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (636035, г. Северск, ул. Мира, 4, Россия)

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

Обоснование. Беременность с формированием ретрохориальной гематомы в трети случаев заканчивается невынашиванием. Выявление ранних маркёров потери беременности необходимо для профилактики и терапии невынашивания.

Цель. Разработать и патогенетически обосновать новый диагностический алгоритм при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре беременности.

Материалы и методы. Выполнено проспективное когортное исследование женщин репродуктивного возраста с ретрохориальной гематомой, обратившихся на сроке гестации 6–12 недель. Проведено изучение анамнеза, общеклиническое исследование. Полиморфные варианты генов системы гемостаза (протромбина, ингибитора активатора плазминогена, а также мутация Лейдена) и фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы) исследованы методом полимеразной цепной реакции. Уровень эмбриотропных антител определялся тест-системой «ЭЛИ-П-Комплекс-12». Проведён мониторинг течения беременности и родов. *Результаты.* В исследовании приняли участие 113 женщин, которые были разделены на две группы: основная группа – женщины с прогрессирующей беременностью ($n = 84$); группа сравнения – женщины с прервавшей беременностью ($n = 29$). Не выявлено связи между изолированным носительством полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла и повышением риска потери беременности ($p > 0,05$). Полиморфные варианты генов системы гемостаза, фолатного цикла в сочетании с повышением уровня ревматоидного фактора или аутоантител к тироглобулину имеют прямую связь с риском невынашивания ($p < 0,05$).

Заключение. Полиморфные варианты генов системы гемостаза, фолатного цикла в сочетании с повышением уровня ревматоидного фактора или аутоантител к тироглобулину являются предикторами неблагоприятного исхода беременности. Следовательно, определение данных маркёров может быть использовано для индивидуализации обследования, лечения на предгравидарном этапе и в течение беременности.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, выкидыш, аутоантитела, тромбофилия, аутоиммунный тиреоидит

Для цитирования: Утробин М.В., Юрьев С.Ю. Иммунологические и генетические изменения как предикторы потери беременности при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 9-15, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.1.

Immunological and Genetic Changes as Predictors in the Loss of Pregnancy in the Formation of Retrochorial Hematoma in the First Trimester

Utrobin M.V.^{1, 2}, Yuryev S.Yu.^{1, 2}

¹ Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency (ul. Mira 4, Seversk 636035, Russian Federation)

² Siberian State Medical University (Moskovskiy trakt 2, Tomsk 634050, Russian Federation)

Background. Pregnancy with a retrochorial hematoma in a third of cases ends prematurely. Detection of early markers of pregnancy loss is extremely necessary for the prevention and therapy of miscarriage.

Aims. The aim of the study is development and pathogenetically substantiation a new diagnostic algorithm in the formation of retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy. *Materials and methods.* A prospective study of women of reproductive age with retrochorial hematoma applied at the gestational age of 6–12 weeks was performed. A study was made of polymorphic variants of genes of hemostasis system, the folate cycle by polymerase chain reaction. The level of embryotropic antibodies was determined by the ELI-P-Complex-12 system test. The course of pregnancy and delivery was monitored.

Results. The study involved 113 women. There was no correlation between the isolated carrier of polymorphisms and an increased risk of pregnancy loss ($p > 0.05$). Polymorphic variants of genes of hemostasis system, the folate cycle in

combination with an increase in the level of rheumatoid factor or autoantibodies to thyroglobulin have a relationship with the risk of miscarriage ($p < 0.05$).

Conclusion. Polymorphic variants of genes of hemostasis system, the folate cycle in combination with an increase in the level of rheumatoid factor or autoantibodies to thyroglobulin are predictors of an unfavorable outcome of pregnancy. Therefore, the definition of these markers can be used for individualization of the survey, treatment at the precognitive stage and during pregnancy.

Key words: retrochorial hematoma, autoantibodies, miscarriage, thrombophilia, autoimmune thyroiditis

For citation: Utrobin M.V., Yuryev S.Yu. Immunological and genetic changes as predictors in the loss of pregnancy in the formation of retrochorial hematoma in the first trimester. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 9-15, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.1.

Репродуктивные потери определяют не только медицинские проблемы, но и социальные и экономические. В последнюю четверть века на фоне успехов перинатальной медицины по-прежнему остаётся актуальным вопрос невынашивания беременности. Отмечено повышенное внимание врачей акушеров-гинекологов к поиску вариантов ранней диагностики, профилактики [6], лечению [8, 11] и реабилитации состояний, связанных с репродуктивными потерями, особенно на предгравидарном этапе и в ранние сроки беременности [12].

В первом триместре беременности заслуживает особого внимания факт формирования ретрохориальной гематомы (РХГ). До 5,2–29,5 % беременностей с РХГ заканчиваются невынашиванием [15, 16].

Патологическая инвазия хориона сопровождается усилением кровотока в микроциркуляторном русле, повышением концентрации кислорода в межворсинчатом пространстве, что в ранние сроки беременности повреждает хориальное дерево, вызывая развитие РХГ, выкидышей [7].

По данным многих авторов, РХГ может служить предиктором невынашивания в ранние [13, 17] и поздние сроки беременности [14]. В последние годы активно изучаются вопросы влияния изолированных полиморфизмов [4] и других факторов на формирование РХГ [2, 3], развитие невынашивания [9]. Известна важная роль патологии свёртывающей системы крови, аутоиммунных процессов, эндокринопатий, в том числе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), в невынашивании беременности. Гипотиреоз встречается среди женщин репродуктивного возраста в 2–4 % случаев, и в большинстве из них речь идёт о гипотиреозе в исходе АИТ. В литературе данные о распространённости АИТ в популяции различаются. Носительство антитиреоидных антител в женской популяции составляет около 26 % [10], в первом триместре гестации антитела к тиреопероксидазе определяют у 15–20 % женщин и предлагают расценивать этот факт как АИТ [1]. Риск спонтанного выкидыша на ранних сроках у женщин с АИТ выше, чем у женщин без аутоиммунной патологии, в 2–4 раза [5]. Несмотря на активное изучение данной проблемы, актуален поиск ранних маркёров и предикторов потери беременности, определены не все механизмы невынашивания, подходы к обследованию и лечению.

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический алгоритм при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения ОГАУЗ «Родильный дом имени Н.А. Семашко» г. Томска выполнено проспективное когортное исследование 113 женщин репродуктивного возраста с ретрохориальной гематомой, обратившихся в сроке гестации 6–12 недель. Пациенты разделены на две группы. Основную группу составили 84 женщины с прогрессирующей беременностью, проведён мониторинг течения беременности до родоразрешения. Группа сравнения представлена 29 женщинами с диагностированной неразвивающейся беременностью на момент обращения в гинекологическое отделение, не получавших сохраняющую терапию.

Критерии включения пациентов в основную группу: 1) срок беременности от 6 до 12 недель по данным ультразвукового исследования; 2) прогрессирующая беременность; 3) наличие ретрохориальной гематомы по данным ультразвукового исследования. **Критерии исключения:** острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы; психические, тяжёлые экстрагенитальные заболевания матери, являющиеся противопоказанием для пролонгирования беременности.

Критерии включения пациентов в группу сравнения: 1) срок беременности от 6 до 12 недель по данным ультразвукового исследования; 2) наличие несостоявшегося выкидыша; 3) наличие ретрохориальной гематомы по данным ультразвукового исследования. **Критерии исключения:** острые и хронические в стадии обострения инфекционные процессы; психические, тяжёлые экстрагенитальные заболевания.

Срок гестации, объём и локализацию ретрохориальной гематомы, особенности строения, сердцебиение эмбриона/плода определяли на ультразвуковых аппаратах «Medison Sonoace X8», «Siemens Sonoline G40», «Philips iu22», работающих в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования, с помощью трансвагинального и трансабдоминального трансдьюсеров.

Всем пациентам было проведено обследование, согласно Приказу N 572н от 12.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Углублённое исследование свёртывающей системы крови включало изучение полиморфных вариантов ключевых генов системы гемостаза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – 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) (РУ 2010/08413, РУ 2010/08414; ООО «ДНК-Технология», г. Москва). Иммуный статус изучался путём определения уровня отклонений аутоантител класса G от нормы. Согласно тестовым системам, за норму принята референсная зона от -20 до +10. 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).

Пациенты с прогрессирующей беременностью получали препараты прогестерона, выбор препарата определялся рандомизацией методом конвертов. Дидрогестерон назначался энтерально первоначально в дозе 40 мг № 1, в дальнейшем в течение госпитализации – по 10 мг через 8 часов, после выписки индивидуально принималось решение о продолжении (по 10 мг 2 раза в сутки до 20-й недели) или прекращении приёма препарата. Микронизированный прогестерон назначался вагинально по 400 мг в сутки в течение госпитализации, решение вопроса о продолжении приёма препарата после госпитализации принималось индивидуально, курс продлялся максимально до 34 недель гестации. Фолиевую кислоту назначали в суточной дозе 0,4 мг в первые 12 недель беременности, при выявлении мутаций по фолатному циклу суточную дозу увеличивали до 5 мг и продляли курс минимум до раннего послеродового периода. При выявлении гиперкоагуляции и/или наличии мутаций в системе гемостаза рекомендовался курс антикоагулянтов (надропарин кальция 0,3 мл подкожно в течение 10 дней) под контролем свёртывающей системы крови во втором и третьем триместрах при отсутствии кровотечения из половых путей. Пациентам с патологией щитовидной железы проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, исследование ТТГ, свободных Т3, Т4, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Врачом-эндокринологом при верификации диагноза гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит дифференцированно назначался левотироксин натрия (25–75 мкг в сутки).

Участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, регистрационный номер № 5703, дата регистрации 11.12.2017, дата проведения заседания 18.12.2017).

Расчёт выборки предварительно проводился по формуле:

$$n = 15,4 \times p \times (1-p) / W^2,$$

где: n – требуемый размер выборки; p – ожидаемая частота результата; W – ширина доверительного интервала.

Первоначально ожидалась частота гипотиреоза, ассоциированного с АИТ, не менее 4 %.

$n = 15,4 \times 0,04 \times (1-0,04) = 59,136$, т.е. размер выборки должен быть не менее 60 человек (известно, что частота АИТ во время беременности может повышаться).

Анализ результатов исследования проводили с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0 (USA). В случае нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова; $p > 0,05$) 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 ($p < 0,05$), для оценки данных исследования пользовались медианой (Me) и 5-м, 95-м процентилями (Q_5-Q_{95}), для оценки значимости различий использовали непараметрический метод – U-критерий Манна – Уитни. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах, статистическую значимость различий рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона (при необходимости с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера). Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска или его отсутствия рассчитывали относительный риск и 95%-й доверительный интервал (RR; 95% CI). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов составил $30,1 \pm 4,7$ лет, минимум – 19 лет, максимум – 42 года. По возрасту статистически значимые различия между группами отсутствовали ($p = 0,056$). Срок беременности, рассчитанный по дате последней менструации, составил 9,0 (6,0–13,0) недель, между группами статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,611$). Срок беременности по данным эхографии составил 8,0 (6,0–12,0) недель, причём у женщин с прервавшейся беременностью был меньше, чем с прогрессирующей на момент выявления РХГ – соответственно, 8,0 (6,0–9,7) и 8,5 (6,0–12,0) недель ($p = 0,001$), что связано с более ранним прекращением развития эмбриона.

Изучение анамнеза пациентов выявило гинекологическую патологию у 52,2 % (59/113) пациентов. Предыдущие беременности у 42,5 % (48/113) женщин заканчивались одним и более выкидышами. Спорадический выкидыш встречался в анамнезе 28,3 % (32/113) пациентов, привычный – у 14,2 % (16/113) (табл. 1).

Гинекологическая патология наблюдалась у женщин с РХГ с высокой частотой, различия между группами не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Потеря желанных беременностей – также частое осложнение у данной группы пациентов, причём анамнез группы женщин с неразвивающейся беременностью тягостен чаще, чем в группе с прогрессирующей беременностью ($p < 0,05$).

Результаты общеклинических анализов, микроскопического исследования, отделяемого женских половых органов показали, что изучаемые параметры не отличаются при сравнении групп ($p > 0,05$).

Таблица 1
Сравнение частоты акушерско-гинекологической патологии у пациентов с прогрессирующей и неразвивающейся беременностью на фоне РХГ

Table 1
Comparison of the frequency of obstetric-gynecological pathology in patients with prolonged and undeveloped pregnancy against the background of RCH

Показатель	Основная группа (n = 84)	Группа сравнения (n = 29)	p
Гинекологическая патология	43 (51,2 %)	16 (55,2 %)	0,711
ВЗОМТ	10 (11,9 %)	6 (20,7 %)	0,389
ИППП	13 (15,5 %)	5 (17,2 %)	0,944
Спорадический выкидыш	19 (22,6 %)	13 (44,8 %)	0,023
Привычный выкидыш	6 (7,1 %)	10 (34,5 %)	0,001

Полиморфные варианты генов системы гемостаза, фолатного цикла (PAI-1, FII, FV, MTHFR) выявлены у 92,0 % (104/113) наблюдаемых пациентов. Один из изучаемых полиморфизмов имел место у 62,8 % (71/113) женщин, сочетание двух – у 27,4 % (31/113), трёх – у 1,8 % (2/113). Гомозиготная мутация в гене PAI-1 выявлена в 22,1 % (25/113) случаев, гетерозиготная – в 39,8 % (45/113); гомо- и гетерозиготные мутации в гене MTHFR – соответственно, в 15,9 % (18/113) и 36,3 % (41/113) случаев; гомо- и гетерозиготные мутации в гене FV – соответственно, в 1,8 % (2/113) и 2,7 % (3/113) случаев; гомо- и гетерозиготные мутации в гене FII – соответственно, в 2,7 % (3/113) и 1,8 % (2/113) случаев. Носители полиморфизмов чаще встречались в основной группе, чем в группе сравнения (соответственно, в 97,6 % (82/84) и 75,9 % (22/29) случаев; $p = 0,001$). Сравнение групп пациентов не выявило статистически значимых различий по частоте наличия одного, трёх изучаемых полиморфизмов, гомо- и гетерозиготных мутаций полиморфных вариантов ключевых генов системы гемостаза, фолатного цикла ($p > 0,05$). Сочетание двух полиморфизмов и гетерозиготная мутация в гене PAI-1 наблюдались чаще в основной группе, чем в группе сравнения (соответственно, в 33,3 % (28/84) и 10,3 % (3/29) случаев ($p = 0,017$) и в 46,4 % (39/84) и 20,7 % (6/29) случаев ($p = 0,027$)). Таким образом, носительство полиморфных вариантов генов PAI-1, FII, FV, MTHFR встречается у женщин с РХГ крайне часто и, несомненно, оказывает влияние на развитие осложнений беременности. Однако рассмотрение наличия генетически детерминированных

полиморфизмов системы гемостаза изолированно от других факторов не имело прогностической ценности; статистически значимой связи с невынашиванием не выявлено ($p > 0,05$).

Изучение иммунного статуса показало, что уровень отклонения аутоантител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (АТ к Fc-Ig) составил 5,00 (0,00–17,60) %, минимум – 0,00 %, максимум – 39,00 %. Показатели АТ к Fc-Ig находились в референсной зоне у 83,2 % (94/113) женщин. Снижение уровня аутоантител выявлено у 1,8 % (2/113), повышение – у 15,0 % (17/113), комбинация повышения уровня АТ к Fc-Ig и изучаемых полиморфизмов системы гемостаза, фолатного цикла – у 10,6 % (12/113) (табл. 2).

В группе с прервавшейся беременностью повышение уровня АТ к Fc-Ig наблюдалось чаще, чем в группе с прогрессирующей ($p < 0,05$).

У 14,2 % (16/113) женщин с РХГ анамнез был отягощён патологией щитовидной железы, у 3,6 % (4/113) – гипотиреозом, у 10,6 % (12/113) – аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Иммунологическое исследование позволило определить уровень аутоантител к тироглобулину (АТ к тироглобулину) у женщин с РХГ, который составил 10,00 (6,00–55,00) %, минимум – 0,00 %, максимум – 83,00 %. Показатели уровня АТ к тироглобулину находились в референсной зоне у 65,5 % (74/113) женщин. Отклонение уровня АТ к тироглобулину выявлено у 34,5 % (39/113) женщин, все случаи отклонения представлены повышением уровня аутоантител. Комбинация повышения АТ к тироглобулину и

Таблица 2
Сравнение отклонений АТ к Fc-Ig у пациентов с прогрессирующей и неразвивающейся беременностью на фоне РХГ

Table 2
Comparison of abnormalities of AT with Fc-Ig in patients with prolonged and an undeveloped pregnancy in the background of RCH

Показатель	Основная группа (n = 84)	Группа сравнения (n = 29)	p
Уровень отклонения АТ к Fc-Ig, %	4,00 (0,00–13,75)	11,00 (0,00–37,00)	0,003
АТ к Fc-Ig в референсной зоне, чел./%	78 (92,9 %)	16 (55,2 %)	0,0001
Снижение уровня АТ к Fc-Ig, чел./%	1 (1,2 %)	1 (3,4 %)	0,449
Повышение уровня АТ к Fc-Ig, чел./%	5 (6,0 %)	12 (41,4 %)	0,0001
Комбинация повышения уровня АТ к Fc-Ig и изучаемых полиморфизмов, чел./%	5 (6,0 %)	7 (24,1 %)	0,017

Таблица 3
Сравнение отклонений АТ к тироглобулину у пациентов с прогрессирующей и неразвивающейся беременностью на фоне РХГ

Table 3
Comparison of abnormalities of AT with thyroglobulin in patients with prolonged and an undeveloped pregnancy in the background of RCH

Показатель	Основная группа (n = 84)	Группа сравнения (n = 29)	p
Уровень отклонения АТ к тироглобулину, %	7,00 (0,00–34,75)	21,00 (5,50–80,50)	0,0001
АТ к тироглобулину в референсной зоне, чел./%	66 (78,6 %)	8 (27,6 %)	0,0001
Повышение уровня АТ к тироглобулину, чел./%	18 (21,4 %)	21 (72,4 %)	0,0001
Комбинация повышения уровня АТ к тироглобулину и изучаемых полиморфизмов, чел./%	18 (21,4 %)	16 (55,2 %)	0,001

полиморфизмов системы гемостаза, фолатного цикла выявлена у 30,1 % (34/113) женщин (табл. 3).

Сравнение групп пациентов с РХГ также выявило более частое повышение уровня АТ к тироглобулину в группе с прервавшейся беременностью, чем с прогрессирующей ($p < 0,05$).

Полиморфные варианты генов системы гемостаза, фолатного цикла, имеющие высокую частоту у женщин с формированием РХГ, при сочетании с повышением уровня АТ к Fc-Ig и тироглобулину имеют прямую связь с риском невынашивания (соответственно RR = 1,772, 95% ДИ 1,105–2,842, RR = 1,787, 95% ДИ 1,172–2,726).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретрохориальная гематома – маркёр тромбофилии и известный фактор невынашивания беременности. Результаты нашего исследования не выявили связи между наличием мутаций в генах PAI-1, FII, FV, MTHFR у женщин с РХГ и невынашиванием ($p > 0,05$). Вопрос влияния определенных полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла (PAI-1, FII, FV, MTHFR) на формирование РХГ и течение беременности остаётся дискуссионным [4]. Следовательно, целесообразен поиск «недостающего» звена в инициации формирования РХГ и потери беременности.

Изучение анамнеза пациентов с формированием РХГ в первом триместре выявило высокую частоту акушерско-гинекологической патологии, связанной с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Уровень ревматоидного фактора, известного как маркёр системного воспалительного ответа, был повышен у 15,0 % женщин с РХГ, причём наиболее часто в группе с неразвивающейся беременностью ($p = 0,0001$), что согласуется с имеющимися данными о роли системного воспалительного ответа в невынашивании.

В нашем исследовании анамнез 14,2 % (16/113) женщин был отягощён патологией щитовидной железы (гипотиреоз, АИТ), что соответствует данным других авторов [1]. Скрининг отклонения уровня аутоантител к тироглобулину выявил повышение уровня аутоантител у 34,5 % (39/113) женщин с формированием РХГ. Повышение уровня АТ к тироглобулину в группе с неразвивающейся беременностью наблюдалось чаще, чем с прогрессирующей (соответственно, у 72,4 % (21/29) и 21,4 % (18/84); $p = 0,0001$).

Аутоантитела к тироглобулину и тиреопероксидазе совместно с Т-киллерами оказывают цитотоксическое действие на фолликулярный эпителий, фиксируют С1/С3-фракцию комплемента, приводят к образованию патогенных иммунных комплексов, цитотоксичных для тиреоцитов и клеток плаценты, определяя их деструкцию. Увеличение концентрации антител к ткани щитовидной железы зарегистрировано у женщин с привычным невынашиванием, что особенно чётко прослеживается при гипотиреозе [1, 5]. Таким образом, аутоиммунные процессы щитовидной железы часто встречаются у женщин с РХГ и оказывают негативное влияние на течение беременности.

В данном исследовании мы выявили патогенетические механизмы формирования РХГ и невынашивания беременности. Сочетания полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла с повышением уровня ревматоидного фактора, аутоантител к тироглобулину имеют прямую связь с риском невынашивания (соответственно, RR = 1,772, 95% ДИ 1,105–2,842 и RR = 1,787, 95% ДИ 1,172–2,726). У пациентов с ретрохориальной гематомой, диагностированной в первом триместре, аутоиммунные процессы препятствуют инвазии цитотрофобласта и определяют развитие эндотелиопатии в спиральных артериях. Циркулирующие иммунные комплексы вызывают повреждение щёточной каймы, обеспечивающей противосвёртывающие свойства трофобласта, сдерживающей реализацию генетически детерминированной патологии системы гемостаза. На морфологическом и биохимическом уровне эти процессы ранее описывает С.А. Груздев (2013), отмечая, что при формировании РХГ складывается принципиально иное неблагоприятное микроокружение системы «эмбрион – плод-хорион – плацента». Формирование ретрохориальной гематомы обусловлено возрастающим притоком материнской крови к эпителиальному покрову ворсин, изменением структуры и функции щёточной каймы синцитиотрофобласта, что сопровождается снижением, отсутствием или локальной гиперэкспрессией плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP). Возникают гемореологические условия для гибели эмбриона [2]. Выявление комплекса взаимодействующих факторов наиболее полно отражает механизм формирования РХГ и невынашивания. Сочетание иммунологических и генетических изменений является предиктором потери беременности при формировании РХГ в первом триместре.

Полученные в результате дообследования данные позволили индивидуализировать и обосновать назначение препаратов гормона щитовидной железы, фолатов, низкомолекулярных гепаринов, гестагенов у пациентов с ретрохориальной гематомой. В результате нашего исследования становится очевидной роль гестагенов в пролонгировании беременности у женщин с РХГ в первом триместре. Эффект гестагенов определен иммуномодулирующим действием через активацию синтеза лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). ПИБФ предотвращает вторичные воспалительные и тромботические реакции на трофобласте [12]. Применение экзогенного прогестерона снижает резистентность сосудов у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием, улучшает кровоток в эндометрии, в том числе во время гестации (плацентарный кровоток, трансформацию спиральных артерий) [3, 11].

Дифференцированный подход к обследованию и лечению пациентов основной группы позволил в 79,8 % (67/84) случаев завершить беременность срочными родами, тем не менее, 4,7 % (4/84) беременностей прервались в сроке 10–14 недель, преждевременные роды произошли у 15,5 % (13/84) женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с формированием РХГ в первом триместре имеют высокий процент репродуктивных потерь в разные сроки гестации, связанный с влиянием комплекса активно взаимодействующих факторов. Учитывая мультидисциплинарность проблемы, продолжается поиск предикторов невынашивания на уровне генома, протеома, метоболома. Выявление комбинации мутаций в генах PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня ревматоидного фактора или аутоантител к тироглобулину является предиктором неблагоприятного исхода беременности. Определение данных маркеров может быть использовано для персонализации обследования, лечения на предгравидарном этапе у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом и в течение беременности.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
2. Айламазян Э.К. (ed.). (2014). Obstetrics: National guidelines [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo]. Moskva, 1200 p.
3. Груздев С.А., Милованов А.П., Калашников А.С., Хайруллин Р.М. О роли отдельных продуцентов ворсин плаценты в патогенезе ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-1. – С. 61–66.
4. Груздев С.А., Милованов А.П., Калашников А.С., Хайруллин Р.М. (2013). On the significance of some placental villi producers in the pathogenesis of the subchorionic hematoma at non-developing pregnancy [O roli otdel'nykh pro-

ducers in the pathogenesis of retrochorial'noy gematomy pri nerazvivayushcheysya beremennosti]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (7-1), 61-66.

3. Доброхотова Ю.Э., Зубарев А.Р., Залеская С.А., Зубарева Е.А., Сапрыкина Л.В., Демидова А.К. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 54–60.

Dobrokhotova YuE, Zubarev AR, Zalesskaya SA, Zubareva EA, Saprykina LV, Demidova AK. (2016). Assessment of forming utero-placental circulation in patients with threatened miscarriage at progesterone deficiency in the first trimester of pregnancy [Otsenka formiruyushchegosya matochno-platsentarnogo krovotoka u patsientok s ugrozoy preryvaniya na fone defitsita progesterona v I trimestre beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (6), 54-60. DOI: 10.18565/aig.2016.6.54-60

4. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Донников А.Е., Машкина Е.В., Дыбова В.С. Роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в формировании subchorionic hematoma // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 62–67.

Kuznetsova NB, Bushtyрева IO, Donnikov AE, Mashkina EV, Dybova VS. (2017). The role of gene polymorphisms of the hemostatic system and folate cycle enzymes in the development of retrochorial hematoma [Rol' polimorfizma genov sistemy gemostaza i fermentov folatnogo tsikla v formirovanii retrochorial'noy gematomy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (3), 62-67. DOI: 10.18565/aig.2017.3.62-7

5. Леваненко А.А. Аутоиммунный тиреодит и репродуктивная система женщины // Молодой ученый. – 2018. – № 13. – С. 77–78.

Levanenko AA. (2018). Autoimmune thyroiditis and woman's reproductive system [Autoimmunnyy tireoidit i reproduktivnaya sistema zhenshchiny]. *Molodoy uchenyy*, (13), 77-78.

6. 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. – С. 24–32.

Lipatov IS, Tezikov YV, Tyutyunnik VL, Kan NE, Protasov AD, Martynova NV, Zhernakova EV, Bukreeva AA. (2017). Prevention of pregnancy losses at early stages [Profilaktika poter' beremennosti rannikh srokov]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (1), 24-32. DOI: 10.18565/aig.2017.1.24-32

7. Милованов А.П., Ожиганова И.Н. Эмбриохориальная недостаточность: анатомофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 3. – С. 4–8.

Milovanov AP, Ozhiganova IN. (2014). Embryochorial insufficiency: anatomic and physiologic background, grounding, definitions and pathogenetic mechanisms [Embriokhorial'naya nedostatochnost': anatomofiziologicheskie predposylki, obosnovanie, definitsii i patogeneticheskie mekhanizmy]. *Arkhiv patologii*, 76 (3), 4-8.

8. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В. Прогестерон и репродуктивные потери // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 8. – С. 109–114.

Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS, Zykov EV. (2017). Progesterone and reproductive losses [Progesteron i reproduktivnye poteri]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (8), 109-114. DOI: 10.18565/aig.2017.8.109-14

9. Соловова Л.Д., Линева О.И., Артюх Ю.А., Казакова А.В., Бердникова И.А. Ретрохориальная гематома: принципы комплексной терапии // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 104–108.

Solovova LD, Lineva OI, Artyukh YuA, Kazakova AV, Berdnikova IA. (2012). Subchorionic hematoma: principles of complex therapy [Retrokhorial'naya gematoma: printsipy kompleksnoy terapii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*, 61 (4), 104-108. DOI: 10.17816/jowd614104-108

10. Хегай О.А. Особенности гипофизарно-яичниковой системы при аутоиммунном тиреоидите у пациенток с нарушением репродуктивной функции // *Молодой ученый*. – 2014. – № 18. – С. 175–178.

Khegay OA. (2014). Features of the pituitary-ovarian system at autoimmune thyroiditis in patients with reproductive failure [Osobennosti gipofizarno-yaichnikovoy sistemy pri autoimmunom tireoide u patsientok s narusheniem reproduktivnoy funktsii]. *Molodoy uchenyy*, (18), 175-178.

11. Carp H. (2015). A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent mis-

carriage. *Gynecol Endocrinol*, 31 (6), 422-430. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618

12. Hudić I, Stray-Pedersen B, Szekeres-Bartho J, Fatušić Z, Dizdarević-Hudić L, Tomić V, Polgar B, Hadžiefendić B, Fatušić J. (2015). Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *J Reprod Immunol*, 109, 36-40. DOI: 10.1016/j.jri.2015.02.006

13. Janowicz-Grelewska A, Sieroszewski P. (2013). Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy. *Ginekol Pol.*, 84 (11), 944-949. DOI: 10.17772/gp/1664

14. Palatnik A, Grobman WA. (2015). The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 213 (3): 403.e1-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.019

15. Soldo V, Cutura N, Zamurovic M. (2013). Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 40 (4), 548-550.

16. Şükür YE, Göç G, Köse O, Açmaz G, Özmen B, Atabekoğlu CS, Koç A, Söylemez F. (2014). The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc.*, 15 (4), 239-42. DOI: 10.5152/jtgga.2014.14170

17. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. (2011). Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 117 (5), 1205-1212. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821568de

Сведения об авторах Information about the authors

Утробин Максим Владимирович – заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с гинекологическими и урологическими заболеваниями, Томский НИИ курортологии и физиотерапии, ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; соискатель кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (636035, г. Северск, ул. Мира, 4; e-mail: umv71@sibmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-8418-470>

Utrobina Maksim Vladimirovich – Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Gynecological and Urological Disorders, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency; Doctoral Candidate at the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (636035, Seversk, ul. Mira, 4; e-mail: umv71@sibmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-8418-470>

Юрьев Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, начальник Перинатального центра, Северская клиническая больница, ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: sergeiyuriev@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Yuryev Sergei Yurievich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Perinatal Center, Seversk Clinical Hospital, Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University; e-mail: sergeiyuriev@gmail.com ● <https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>