

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62>

ОСОБЕННОСТИ ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Научная статья

Дронова Н.С.^{1,*}, Аксененко В.А.², Демченко А.А.³

¹ORCID : 0009-0004-8086-2467;

³ORCID : 0009-0002-4952-2849;

^{1,2,3}Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (natalydronova[at]gmail.com)

Аннотация

В данной статье представлено проспективное исследование иммуно-гормонального профиля женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, включающее определение титра антител к наиболее важным гормональным компонентам физиологической беременности (к прогестерону, 17-β эстрадиолу, хорионическому гонадотропину человека). Проведен анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза включенных в исследование женщин (в том числе группы контроля). Выполнена оценка корреляции между титрами определяемых антител и количеством неразвивающихся беременностей и выкидышей в анамнезе. Рассмотрена возможная роль наличия инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов и аллергических реакций как косвенных индикаторов особенностей иммунологических реакций у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, антигормональные антитела, прогестерон.

SPECIFICS OF THE IMMUNOHORMONAL PROFILE OF PATIENTS WITH A HISTORY OF RECURRENT MISCARRIAGE

Research article

Dronova N.S.^{1,*}, Akseenko V.A.², Demchenko A.A.³

¹ORCID : 0009-0004-8086-2467;

³ORCID : 0009-0002-4952-2849;

^{1,2,3}Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

* Corresponding author (natalydronova[at]gmail.com)

Abstract

This article presents a prospective study of the immunohormonal profile of women with a history of recurrent miscarriage, including the determination of antibody titre to the most important hormonal components of physiological pregnancy (progesterone, 17-β estradiol, human chorionic gonadotropin). The somatic and obstetric-gynaecological anamnesis of the women included in the research (including the control group) was analysed. The correlation between the titres of the antibodies determined and the number of undeveloped pregnancies and miscarriages in the anamnesis was evaluated. The possible role of the presence of infectious and inflammatory diseases of the female genital organs and allergic reactions as indirect indicators of the features of immunological reactions in women with habitual pregnancy failure was discussed.

Keywords: recurrent miscarriage, anti-hormone antibodies, progesterone.

Введение

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – одна из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, которая имеет значительный удельный вес в структуре репродуктивных потерь. В настоящее время мнения большинства исследователей сходятся в том, что одним из важнейших патогенетических аспектов ПНБ является развитие аутоиммунных реакций к гормонам и рецепторам гормонов материнского организма [1], [2]. Множество научных трудов в Российских и зарубежных базах данных сообщают о частом сочетании ПНБ с антифосфолипидным синдромом и другими аутоиммунными состояниями, однако данные материалы в большинстве своём освещают иммунологический компонент антителообразования на уровне межклеточных взаимодействий, не учитывая при этом влияние данных механизмов на динамику гормонального профиля при последующей беременности и в послеродовом периоде [3], [4], [5]. Исходя из этого, комплексное изучение иммуно-гормонального профиля у пациенток с ПНБ в анамнезе остаётся малоизученным направлением, требующим детальных клинических исследований, что позволит в будущем сформировать новые подходы к профилактике и лечению привычного выкидыша при последующих гестациях.

Цель исследования: улучшить репродуктивный прогноз у женщин с ПНБ путем анализа их иммуно-гормонального профиля.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Определить особенности общесоматического и акушерско-гинекологического анамнеза (АГА) женщин, сталкивающихся с привычным невынашиванием.

2. Установить уровни антител к прогестерону, 17-β эстрадиолу, хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) у пациенток с ПНБ в анамнезе методом иммуноферментного анализа (ИФА).

3. Оценить влияние иммуно-гормонального профиля женщин с привычным выкидышем в анамнезе на возникновение репродуктивных потерь.

4. Ознакомиться и проанализировать работы, приближенные по содержанию к данной теме, используя базы данных PubMed, Scopus и eLibrary, проанализировать полученные результаты.

Результаты

Материалом для исследования послужили результаты обследования 100 женщин в возрасте 25–40 лет, находившихся под наблюдением в одном из перинатальных центров города Ставрополя.

Методом систематизации исходную выборку пациенток ($n = 100$) разделили на две группы:

I. Пациентки с установленным невынашиванием беременности в анамнезе ($n = 50$), составившие основную группу;

II. Пациентки с физиологической беременностью в анамнезе ($n = 50$), у которых отсутствуют анамнестические сведения, указывающие на наличие привычного выкидыша, составившие группу сравнения (контроля).

Данные были подвергнуты клинико-статистической оценке с использованием программы Microsoft Excel 2016. Достоверность полученных результатов определяли с помощью вычисления критерия Пирсона и линейного корреляционного анализа (r).

Средний возраст женщин сравниваемых групп составил $30,6 \pm 1,05$ лет, максимальный – 40, минимальный – 20, что, безусловно, говорит о том, что ПНБ может фигурировать у всех женщин репродуктивного возраста.

В структуре экстрагенитальных патологий (рис. 1) основной группы доминировали аллергические реакции (АР), заболевания пищеварительной системы и нарушения жирового обмена. Распределение контрольной группы имело схожий характер, однако отличалось значительно более низким удельным весом аллергий, а также отсутствием случаев болезней почек и мочевыводящих путей, заболеваний щитовидной железы.



Рисунок 1 - Структура экстрагенитальной патологии
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.1>

Акушерско-гинекологический анамнез исследуемых женщин сообщал о достаточно низкой частоте встречаемости нарушений менструальной функции (регистрировались у 24% представительниц основной и у 82% контрольной групп). Возраст менархе до 13 лет отмечался у 36 женщин (72%) первой группы и у 41 (82%). Половую жизнь до 18 лет начали 54% и 40% представительниц основной и контрольной групп соответственно, что указывает на отсутствие существенных межгрупповых различий по данным показателям.

В контрольной группе 58% женщин сообщали о наличии одного полового партнера, тогда как в основной группе таковых было статистически значимо меньше – 20% ($p < 0,01$).

Общее количество беременностей в анамнезе (рис. 2) в первой группе составило 157, во второй – 88 (без учета настоящей беременности). В основной группе статистически значимо чаще отмечались случаи неразвивающейся беременности (НБ) и внематочной беременности (92% и 48%), а также хирургического и медикаментозного абортов (86% и 72%), чем в группе контроля ($p < 0,001$).



Рисунок 2 - Беременности в анамнезе и их исходы
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.2>

При этом стоит отметить, что у всех женщин первой группы в анамнезе было по 2 и более случаев НБ, а также практически у половины из них (48%) отмечалось наличие внематочной беременности (ВБ) в анамнезе. Высокая частота медикаментозного и хирургического прерывания беременности, главным образом, связана с НБ и ВБ и без учета этих случаев существенно не отличается от таковой в группе 2. Количество родов в основной группе было статистически значимо меньше, чем в группе контроля (18% против 38%; $p < 0,05$).

Анализ сведений о перенесенных оперативных вмешательствах не показал значимых межгрупповых различий, однако стоит отметить, что в контрольной группе отсутствовали случаи резекции маточной трубы и удаления яичника (структура представлена на рисунке 3).

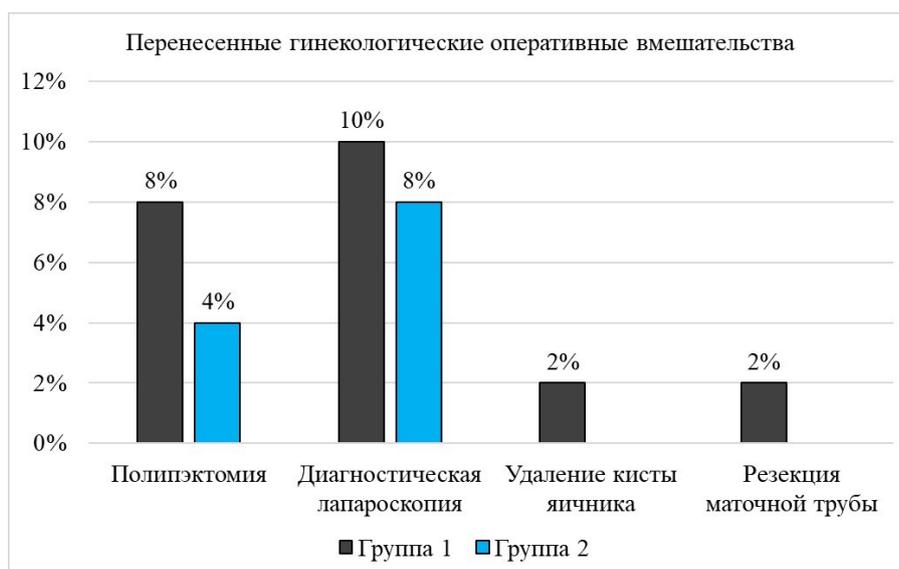


Рисунок 3 - Перенесенные гинекологические оперативные вмешательства
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.3>

В результате анализа акушерско-гинекологического анамнеза женщин исследуемых групп (рис. 4) было установлено, что среди прочих заболеваний наиболее часто регистрировались случаи аэробного вагинита, микоплазменной инфекции, мастопатии и кандидозного вульвовагинита. Причем аэробный вагинит статистически значимо чаще регистрировался в основной группе по сравнению с группой контроля (26% против 6%; $p < 0,05$).



Рисунок 4 - Структура гинекологических заболеваний
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.4>

При анализе иммуно-гормонального профиля пациенток основной группы (таблица №1) были выявлены средние титры антител (АТ) к основным женским половым гормонам (прогестерону и эстрадиолу) и ХГЧ.

Таблица 1 - Иммуно-гормональный профиль женщин основной группы

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.5>

Показатели	Группа 1 (Основная) M ± m	σ (стандартное отклонение)	Max.	Min.
АТ к прогестерону, мкг/мл (N < 6)	13,77 ± 1,47	9,55	40,76	0,188
АТ к эстрадиолу, мкг/мл (N ≤ 20)	41,28 ± 6,31	40,865	224,3	3,36
АТ к ХГЧ, мкг/мл (N ≤ 5)	11,24 ± 1,32	8,575	37,31	0,203

В группе контроля диагностически значимого повышения уровня АТ не отмечалось, в целом они определялись в крови только у 11 женщин (22%). У 6 пациенток (14%) из первой группы (n=50) отмечались низкие титры всех исследуемых нами АТ, однако у остальной части группы (86%) они были высокими как минимум в одном из анализов, что указывает на статистическую значимость наличия повышенных титров антигормональных антител у пациенток с ПНБ (86% против 14%; p < 0,001). При этом изолированное превышение референсных значений одной из фракции антител регистрировалось в 5,7% случаев, двух – в 17,2%, трех – в 22,9%, всех – в 54,2% (рис. 5).

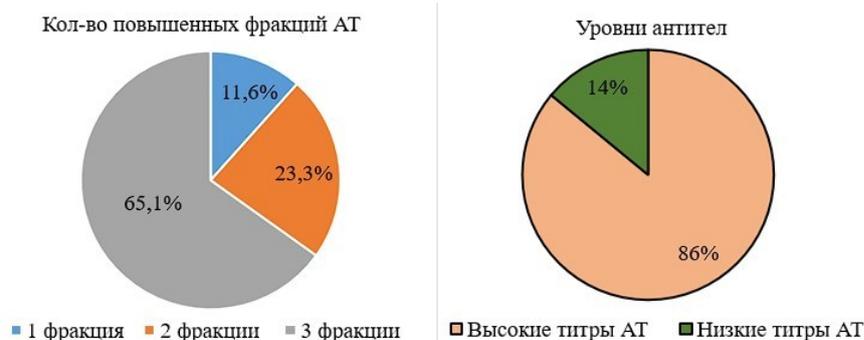


Рисунок 5 - Уровни антител и распределение по количеству одновременно повышенных фракций АТ
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.6>

Наиболее часто в исследуемой группе выявлялись АТ к прогестерону и к Р1ВF1 (88,6%), однако статистически значимых различий между встречаемостью фракций отмечено не было (см. рис. 6).

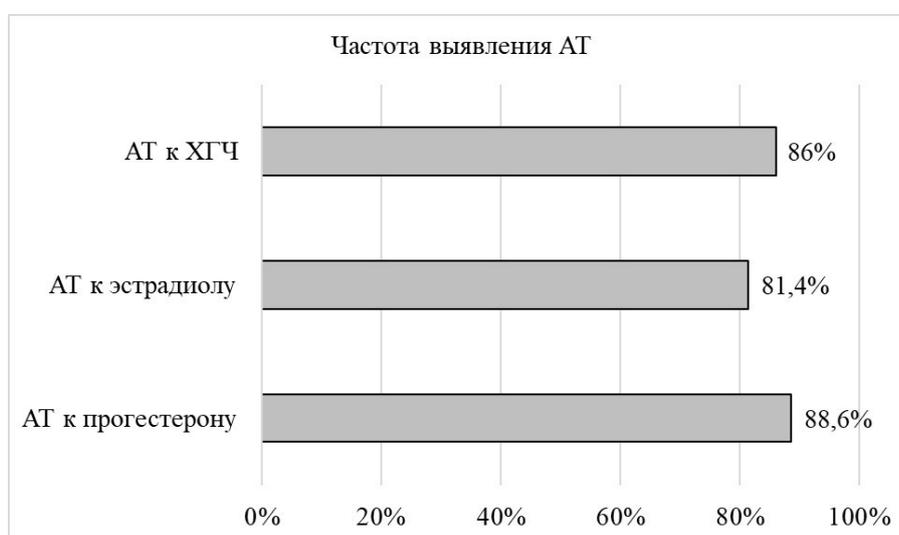


Рисунок 6 - Частота выявления АТ
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.7>

При анализе линейной корреляционной зависимости между количеством выкидышей/неразвивающихся беременностей в анамнезе и концентрацией антигормональных антител у женщин 1 группы (таблица №2) в большинстве случаев отмечалась слабая прямая зависимость (по Чэддоку).

Таблица 2 - Анализ линейной корреляции между количеством выкидышей/неразвивающихся беременностей и титром АТ

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.8>

Теснота связи по Чэддоку	Корреляция (r) с кол-вом выкидышей	АТ к:	Корреляция (r) с кол-вом неразвивающихся беременностей	Теснота связи по Чэддоку
слабая (прямая)	0,207486726	прогестерону	0,394313721	умеренная (прямая)
заметная (прямая)	0,500955986	эстрадиолу	0,047782939	слабая (прямая)
слабая (прямая)	0,196228201	ХГЧ	0,244517405	слабая (прямая)

Теснота корреляции между концентрацией АТ к эстрадиолу и количеством выкидышей в анамнезе была наиболее выраженной и расценивалась как «заметная».

В результате анализа линейной корреляции (r) между концентрациями различных фракций АТ у представительниц основной группы (см. табл. 3 и рис. 7) было установлено, что наибольшая корреляция титров со всеми

разновидностями исследуемых антител отмечалась у АТ к ХГЧ, а наименьшая – у АТ к эстрадиолу («заметная» теснота связи), при этом в большинстве случаев связь оценивалась как «сильная» (тесная) или «средняя».

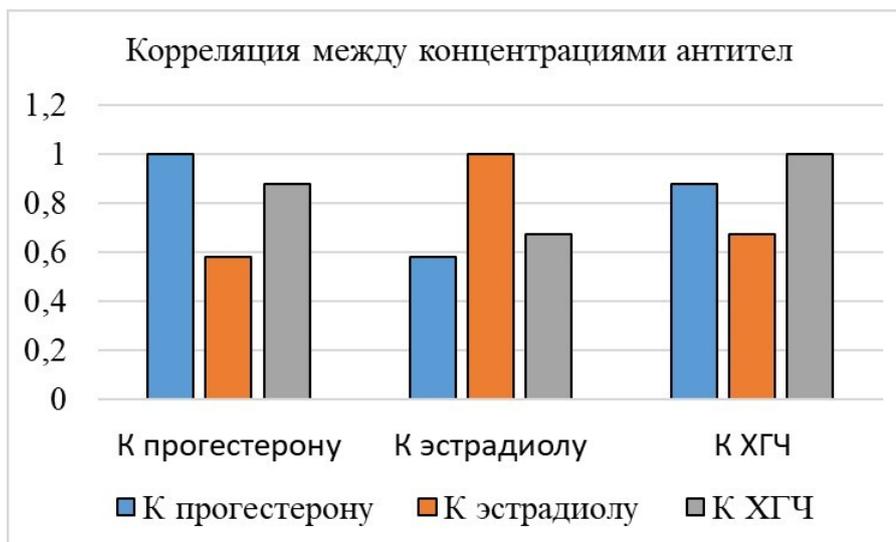


Рисунок 7 - Линейная корреляция (r) между фракциями АТ
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.9>

Таблица 3 - Линейная корреляция (r) между фракциями АТ
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.152.62.10>

АТ	К прогестерону	К эстрадиолу	К ХГЧ
К прогестерону	1	0,580369	0,877784
К эстрадиолу	0,580369	1	0,672837
К ХГЧ	0,877784	0,672837	1

Обсуждение

Нами была установлена умеренная корреляционная связь между наличием диагностического титра антител к прогестерону и количеством НБ в анамнезе, что косвенно может указывать на высокое значение иммуномодулирующих изменений в течение здоровой беременности. Концентрация АТ к эстрадиолу, напротив, имела наименьшую корреляцию со всеми видами антигормональных антител, но при этом «сильнее» других коррелировала с количеством выкидышей в анамнезе (прямая заметная связь).

Обращает на себя внимание и тот факт, что в исследуемой группе с большей частотой регистрировались инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов, при этом превалирование некоторых нозологий (аэробный вагинит) имеет статистическую значимость, что, вероятно, может указывать на их предрасполагающий характер к аутоиммунизации с вовлечением разных механизмов (потеря периферической толерантности, поликлональная лимфоцитарная активация и т.п.). Данный факт, по-видимому, также стоит рассматривать как возможную причину повышения титра антигормональных антител в исследовании.

Кроме того, стоит отметить высокую частоту встречаемости аллергических реакций в исследуемой группе, которая значительно превышала таковую в группе контроля. Данное повышение встречаемости гиперчувствительности косвенно подчеркивает особенности иммунологических реакций у женщин с ПНБ, что в очередной раз подтверждает значительную роль патологических иммуно-гормональных изменений как компонента генеза привычного невынашивания.

В настоящее время помимо наличия определяемых в данном исследовании антител к гормонам, в качестве одного из потенциально перспективных индикаторов течения беременности рассматривается прогестерон-индуцированный блокирующий фактор-1 (PIBF1). Данный биохимический агент является белком, главная роль которого по мнению многих исследователей заключается в поддержании нормальной беременности [6]. PIBF1 ингибирует активность естественных клеток-киллеров (NK), изменяет баланс цитокинов Th1/Th2 в пользу Т-хелперов второго типа, а также блокирует активность фосфолипазы А2, что в совокупности модулирует важнейшие эффекторные функции иммунной системы организма матери, обеспечивая возможность нормального течения гестации [7], [8]. Кроме того, в настоящее время известно о существовании положительной корреляционной связи между уровнями PIBF1 и прогестерона во время беременности, которая отмечается во всех триместрах и, по-видимому, указывает на высокое значение прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора-1, как биомаркера течения беременности [9], [10].

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают существующую в настоящее время концепцию иммунологических нарушений при ПНБ. Установленные титры АТ к некоторым гормонам не имели сильной прямой корреляции с количеством неразвивающихся беременностей и выкидышей в анамнезе, однако превышение их допустимой концентрации практически у всех исследуемых женщин указывает на безусловную роль этих молекул в патогенезе ПНБ.

Помимо высоких титров антител к гормонам для исследуемых женщин было характерно наличие высокого удельного веса аллергий в анамнезе, а также воспалительных заболеваний женских половых органов, которые, вероятно, также вносят свою лепту в развитие иммунологических нарушений или являются их следствием.

Данный факт в очередной раз подтверждает необходимость дальнейшего изучения механизмов антителообразования и аутоиммунизации при беременности, как одних из ведущих факторов возникновения репродуктивных потерь в настоящее время, что позволит в дальнейшем сформировать эффективные схемы патогенетической терапии данных нарушений.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

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

Conflict of Interest

None declared.

Review

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

Список литературы / References

1. Астраханцева М. М. Невынашивание беременности. Возможности лечения / М. М. Астраханцева, А. И. Мясоутова, Л. Е. Бреусенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — Т. 20, № 2. — С. 75–84. — DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84. — EDN TJJNVZ.
2. Адамян Л.В. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения): [письмо МЗ №15-4/10/2- 3482 от 07 июня 2016 г.] / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Е.В. Белокриницкая [и др.]. — URL: <https://clck.ru/3GNvdz> (дата обращения: 12.11.2024)
3. Татаркова Е. А. Иммунологические и молекулярно-генетические предикторы раннего прерывания беременности : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Татаркова Елена Анатольевна. — Майкоп, 2019. — 153 с. — EDN DWYZAW.
4. Kolte A. M. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study / A. M. Kolte, D. Westergaard, Ø. Lidegaard [et al.] // *Human reproduction*. — 2021. — Vol. 36, № 4. — P. 1065–1073. — DOI: 10.1093/humrep/deaa326
5. van Dijk M. M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis / M. M. van Dijk, A. M. Kolte, J. Limpens [et al.] // *Human reproduction update*. — 2020. — Vol. 26, № 3. — P. 356–367. — DOI: 10.1093/humupd/dmz048
6. Adamczak R. Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to in vitro fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome / R. Adamczak, N. Ukleja-Sokołowska, K. Lis [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. — 2022. — Vol. 36. — P. 3946320221111134. — DOI: 10.1177/03946320221111134
7. Hudic I. Progesterone induced blocking factor (PIBF) taken in early pregnancy predicts the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization procedure / I. Hudic, J. Szekeres-Bartho, E. B. Vrtacnik [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2020. — Vol. 140. — P. 103150. — DOI: 10.1016/j.jri.2020.103150
8. Lee J. G. PIBF1 regulates trophoblast syncytialization and promotes cardiovascular development / J. G. Lee, J. M. Yon, G. Kim [et al.] // *Nature Communications*. — 2024. — Vol. 15, № 1. — P. 1487. — DOI: 10.1038/s41467-024-45647-8
9. Lim M. K. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women / M. K. Lim, C. W. Ku, T. C. Tan [et al.] // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10, № 1. — P. 3840. — DOI: 10.1038/s41598-020-59452-y
10. Cohen R. A. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF) / R. A. Cohen, J. H. Check, M. P. Dougherty // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2016. — Vol. 33, № 2. — P. 221–229. — DOI: 10.1007/s10815-015-0619-7

Список литературы на английском языке / References in English

1. Astrakhantseva M. M. Nevynashivanie beremennosti. Vozmozhnosti lechenija [Miscarriage of pregnancy. Treatment options] / M. M. Astrakhantseva, A. I. Myasoutova, L. E. Breusenko [et al.] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. — 2021. — Vol. 20, No. 2. — P. 75–84. — DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84. — EDN TJJNVZ. [in Russian]
2. Adamyany L.V. Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedenija. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) [Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. Clinical recommendations (treatment protocol)] : [letter of the Ministry of Health No.15-4/10/2- 3482 dated June 07, 2016] / L.V. Adamyany, N.V. Artyumuk, E.V. Belokrinitskaya [et al.]. — URL: <https://clck.ru/3GNvdz> (accessed: 12.11.2024) [in Russian]

3. Tatarkova E. A. Immunologicheskie i molekulyarno-geneticheskie prediktory rannego preryvanija beremennosti [Immunological and molecular genetic predictors of early termination of pregnancy] : dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences / Tatarkova Elena Anatolyevna. — Maikop, 2019. — 153 p. — EDN DWYZAW. [in Russian]
4. Kolte A. M. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study / A. M. Kolte, D. Westergaard, Ø. Lidegaard [et al.] // *Human reproduction*. — 2021. — Vol. 36, № 4. — P. 1065–1073. — DOI: 10.1093/humrep/deaa326
5. van Dijk M. M. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis / M. M. van Dijk, A. M. Kolte, J. Limpens [et al.] // *Human reproduction update*. — 2020. — Vol. 26, № 3. — P. 356–367. — DOI: 10.1093/humupd/dmz048
6. Adamczak R. Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to in vitro fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome / R. Adamczak, N. Ukleja-Sokołowska, K. Lis [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. — 2022. — Vol. 36. — P. 3946320221111134. — DOI: 10.1177/03946320221111134
7. Hudic I. Progesterone induced blocking factor (PIBF) taken in early pregnancy predicts the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization procedure / I. Hudic, J. Szekeres-Bartho, E. B. Vrtacnik [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2020. — Vol. 140. — P. 103150. — DOI: 10.1016/j.jri.2020.103150
8. Lee J. G. PIBF1 regulates trophoblast syncytialization and promotes cardiovascular development / J. G. Lee, J. M. Yon, G. Kim [et al.] // *Nature Communications*. — 2024. — Vol. 15, № 1. — P. 1487. — DOI: 10.1038/s41467-024-45647-8
9. Lim M. K. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women / M. K. Lim, C. W. Ku, T. C. Tan [et al.] // *Scientific Reports*. — 2020. — Vol. 10, № 1. — P. 3840. — DOI: 10.1038/s41598-020-59452-y
10. Cohen R. A. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF) / R. A. Cohen, J. H. Check, M. P. Dougherty // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2016. — Vol. 33, № 2. — P. 221–229. — DOI: 10.1007/s10815-015-0619-7