



Лабораторные критерии угрожающего невынашивания беременности ранних сроков

Л. В. Косцова¹, Л. В. Гутикова¹, М. Н. Курбат¹,
В. Р. Шулика¹, А. З. Косцова²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить роль фактора роста плаценты, фибронектина, некоторых гемостатических показателей и гликоделина в генезе невынашивания беременности ранних сроков.

Материалы и методы. Венозная кровь, медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 беременных. Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica», 10.0 и язык программирования «R» версии 4.1.

Результаты. Фактор роста плаценты, фибронектин и гликоделин могут быть рассмотрены в качестве лабораторных маркеров невынашивания беременности в I триместре гестации.

Заключение. Выявленные нами маркеры ранних репродуктивных потерь лежат в основе развития эндотелиально-гемостазиологических нарушений и морфофункциональной неполноценности эндометрия.

Ключевые слова: невынашивание беременности, маркеры, плацентарный фактор роста, фибронектин, гликоделин

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Косцова ЛВ, Гутикова ЛВ, Курбат МН, Шулика ВР, Косцова АЗ. Лабораторные критерии угрожающего невынашивания беременности ранних сроков. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):76–81. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-09>

Laboratory criteria for early threatened miscarriage

Liubou V. Kastsova¹, Ludmila V. Gutikova¹, Mikhail N. Kurbat¹,
Valentina R. Shulika¹, Ala Z. Kastsova²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To determine the role of placental growth factor, fibronectin, certain hemostatic parameters and glycodeilin in the genesis of early miscarriage.

Materials and methods. Venous blood, inpatient medical records (form No.003/u-07), prenatal records (form No.113/u-07) of 94 pregnant women. The software package "Statistica" 10.0 and the programming language "R" version 4.1 were used for statistical analysis.

Results. Placental growth factor, fibronectin and glycodeilin can be considered as laboratory markers of miscarriage during the first trimester of gestation.

Conclusion. The markers of early reproductive losses we have identified underlie the development of endothelial and hemostasiological disorders and morphofunctional inferiority of the endometrium.

Keywords: miscarriage, markers, placental growth factor, fibronectin, glycodeilin

Author contributions. Both the authors have made a significant contribution to research and analytical work and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kastsova LV, Gutikova LV, Kurbat MN, Shulika VR, Kastsova AZ. Laboratory criteria for early threatened miscarriage. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):76–81. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-09>

Введение

Невынашивание беременности — одна из важнейших проблем практического акушерства, так как каждая прервавшаяся беременность оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и может приводить к повторяющимся ранним репродуктивным потерям [1].

Так, риск репродуктивной потери после первого выкидыша составляет 13–17 %, после двух самопроизвольных прерываний беременности — 36–38 %, после трех вероятность выкидыша возрастает и составляет 40–45 %. При этом следует отметить, что 75–80 % потерь беременности происходит в ранние сроки: до 12 недель [1].

Известно, что физиологическое течение гестационного процесса обеспечивается множеством защитных механизмов, связанных с особенностями иммунных реакций организма матери [2]. По данным литературных источников, в основе большинства необъяснимых репродуктивных потерь лежат именно иммунологические нарушения [2].

Так как плод является аллотрансплантатом, имеющим наполовину чужеродные антигены отцовского происхождения, сохранение иммунологической толерантности материнского организма к аллогенному плоду является важнейшим фактором нормально протекающей беременности, а повышенная иммунореактивность, в свою очередь, приводит к прерыванию беременности [3]. В связи с этим, зная иммунопатогенез невынашивания беременности, можно целенаправленно проводить патогенетическое лечение и реабилитацию пациенток после потери гестации в зависимости от репродуктивных планов [4, 5].

Новые данные о маркерах ранних репродуктивных потерь, лежащих в основе патогенетических механизмов прерывания гестации, дадут возможность разработать программы ведения женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе с учетом последующих репродуктивных планов, что может стать одним из резервов снижения материнской заболеваемости и благоприятного вынашивания следующей беременности.

Цель исследования

Определить роль фактора роста плаценты, фибронектина, некоторых гемостатических показателей и гликоделина в генезе невынашивания беременности ранних сроков.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 94 женщины. На базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» проведено определение

концентрации плацентарного фактора роста (ФРП), фибронектина (ФН), гликоделина и некоторых показателей системы гемостаза в крови у 30 здоровых беременных женщин (контрольная группа), состоящих на учете по беременности в женской консультации, и 64 беременных (основная группа) с угрозой невынашивания беременности ранних сроков, находящихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении. У данной группы беременность закончилась прерыванием с диагнозом «Погибшее плодное яйцо и непустырный занос» (код по МКБ-10 O 02.0), «Самопроизвольный аборт» (код по МКБ-10 O 03).

Критерии включения беременных в исследование: пациентки с одноплодной беременностью на сроке 6–12 недель, первичный эпизод невынашивания беременности, отсутствие тяжелой соматической и гинекологической патологии, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Материал настоящего исследования: венозная кровь беременных, медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07).

Лабораторное обследование проводили до начала терапии и до инструментального или медикаментозного опорожнения полости матки путем забора крови из вены в области локтевого сгиба натощак в утренние часы.

Исследование ФРП, ФН и гликоделина проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN при длине волны 450 нм.

Количественное определение уровня ФРП и гликоделина в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human PLGF (Placental Growth Factor) ELISA Kit cat. № EH0022 (Китай) и PAEP (Glycodelin) ELISA Kit cat. № EN1142 (Китай) соответственно. Количественное определение уровня ФН проводилось в плазме крови с использованием набора для иммуноферментного анализа Human FN1 (Fibronectin) ELISA Kit cat. № EH0134 (Китай).

Показатели системы гемостаза определялись общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica», 10.0 и языка программирования «R» версии 4.1 [6]. Сравнение групп по уровню показателей проводилось при помощи статистического критерия — U-критерий Манна — Уитни. Описательные статистики численных показателей представлены в виде

Me — медиана показателя и Q1, Q3 — первый и третий квартиль: Me (Q1; Q3). Также приведены минимумы (мин.) и максимумы (макс.) показателей. Различия между группами по частоте изучаемых показателей присутствуют при $p < 0,05$. Статистическое изучение связей между показателями проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank correlation coefficient).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования нами было установлено, что возраст женщин основной группы составил 28 (25; 34) лет, женщин группы контроля — 28 (25; 30) лет, $U = 1055,5$, $p = 0,44$.

Срок беременности в обеих группах составил 9,9 (8,7; 11,1) и 10,6 (9,9; 11,4) недели соответственно, $U = 793,0$, $p = 0,18$.

При оценке уровня ФРП в сыворотке крови беременных выявлено, что у женщин с патологическим течением беременности он варьировал в пределах 1,29–25,35 пг/мл и составил 3,38 (1,66; 6,25) пг/мл, в то время как при физиологическом течении его уровень был превышен в 1,5 раза и составил 5,02 (3,94; 15,81) пг/мл ($U = 544,5$, $p = 0,001$) (рисунок 1).

Следует отметить, что в группе контроля показатель изменялся в пределах от 2,97 до 55,19 пг/мл.



Рисунок 1. Уровень ФРП у беременных сравниваемых групп
Figure 1. PGF level in the pregnant women of the compared groups

Рядом авторов отмечена существенная роль данного фактора, так как он занимает лидирующую позицию в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также в функционировании фетоплацентарного комплекса [7].

Кроме того, по данным литературных источников, снижение ФРП может являться универсальным патогенетическим процессом развития эндотелиальной дисфункции с формированием ранних репродуктивных потерь [7].

Проведенная нами оценка системы гемостаза, которая участвует в поддержании адаптационных процессов гестации [8], показала, что уровень международного нормализованного отношения (МНО) у беременных основной группы составил 1,1 (1,02; 1,16), у беременных контрольной группы — 1,02 (1,0; 1,09); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 28,8 (26,4; 33,4) с и 27,8 (27,1; 30,6) с; фибриноген — 2,75 (2,37; 2,94) г/л и 3,6 (3,0; 4,3) г/л; количество тромбоцитов составило 221 (202; 257) $\times 10^9$ /л и 259 (241; 281) $\times 10^9$ /л соответственно.

Наши данные согласуются с данными литературных источников о том, что в большинстве случаев коагуляционные тесты при беременности остаются в норме [9]. Однако, по мнению исследователей, нормальные значения вышеуказанных показателей не исключают риск развития тромботических осложнений [9].

Поэтому нами охарактеризован молекулярный фактор регуляции системы гемостаза, в частности в эмбриоплацентарном комплексе — ФН, который обладает более высокой чувствительностью, является более информативным и доступным методом исследования предтромботических и тромбоопасных состояний [10, 11]. Имеются сведения, что содержание этого показателя снижается в плазме крови при остром ДВС-синдроме и повышается при хроническом тромботическом процессе [12].

Исследования, которые мы провели, показали, что концентрация ФН в плазме крови беременных с угрозой невынашивания

в I триместре гестации составила 332,98 (305,91; 358,03) нг/мл и варьировала в пределах 237,12–508,04 нг/мл. При определении ФН у женщин с физиологической беременностью этот показатель изменялся в пределах от 182,54 нг/мл до 361,4 нг/мл и составил 295,41 (268,23; 325,62) нг/мл ($U = 1430,5$, $p = 0,001$) (рисунок 2).

Нами обнаружено, что уровень ФН у беременных основной группы достоверно превышал его значение в группе контроля, что может свидетельствовать об активации коагуляционного потенциала крови и гемостазиологических нарушениях, характерных для женщин с угрозой прерывания беременности.



Рисунок 2. Уровень ФН у беременных сравниваемых групп
Figure 2. Fibrinectin level in the pregnant women of the compared groups

Нами также была проведена оценка уровня гликоделина, который выступает в роли мощного локального иммуносупрессора, является маркером секреторной трансформации эндометрия и показателем функциональной активности эндометриальных желез [13].

Балханов Ю. С., Кулинич С. И. в своих работах отмечали уменьшение содержания данного маркера у женщин с патологией репродуктивной

системы, особенно при невынашивании беременности [14].

При проведении исследования мы выявили низкие показатели уровня гликоделина при патологическом течении беременности — 0,69 (0,41; 15,96) нг/мл, в то время как при физиологическом течении его уровень был превышен в 17 раз и составил 11,99 (2,62; 54,23) нг/мл ($U = 553,5$, $p = 0,001$) (рисунок 3).



Рисунок 3. Уровень гликоделина у беременных сравниваемых групп
Figure 3. Glycodelin level in the pregnant women of the compared groups

Полученные результаты исследования уровня гликоделина могут свидетельствовать, что еще одним из отдельных патогенетических механизмов невынашивания беременности является морфофункциональная неполноценность эндометрия.

Полученные нами данные согласовываются с данными исследований некоторых авторов о более глубоком поражении эндометрия с нарушением его рецептивности при угрозе невынашивания беременности [15].

Для выявления связей между вышеописанными показателями мы проводили корреляционный анализ по Спирмену.

Нами обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между ФРП и гликоделином в группе контроля ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и в основной группе ($r = 0,66$, $p < 0,05$). Полученный результат свидетельствует о повышении уровня ФРП при увеличении количества гликоделина.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, фактор роста плаценты, фи-

бронектин и гликоделин могут быть рассмотрены в качестве лабораторных маркеров невынашивания беременности в I триместре гестации.

Заключение

Снижение концентрации плацентарного фактора роста, гликоделина и повышение уровня фибронектина характерно для женщин с невынашиванием беременности ранних сроков.

Выявленные нами маркеры ранних репродуктивных потерь лежат в основе развития эндотелиально-гемостазиологических нарушений и морфофункциональной неполноценности эндометрия.

Использование комплекса данных показателей, характеризующих патогенетические звенья невынашивания беременности, позволит выработать новые подходы к восстановительному лечению после прерывания гестации, что даст возможность улучшить последующие репродуктивные исходы.

Список литературы

1. Доброхотова ЮЭ, Ганковская ЛВ, Бахарева ИВ, Свитич ОА, Малушенко СВ, Магомедова АМ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):5-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
2. Подзолкова НМ, Скворцова МЮ, Шевелёва ТВ. Невынашивание беременности. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 136 с.
3. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;63(6):587-600. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>
4. Кан НЕ, Баранов ИИ, Дикке ГБ, Тютюнник ВЛ. Медикаментозное завершение беременности в сроке от 12 до 22 недель: показания, методы и результаты. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):11-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.11-15>
5. Селихова МС, Кузнецова ОА, Вдовин СВ, Дмитриенко ГВ. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? Доктор. Ру. 2012;75(7):20-25.
6. The R Development Core Team. Version 2.6.2 (2008-02-08) R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <http://softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/r/fullrefman.pdf>
7. Боташева ТЛ, Линде ВА, Ермолова НВ, Хлопина АВ, Саргсян ОД, Баранова ВВ. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):22-27.
8. Айламазян ЭК, Степанова ОИ, Сельков СА, Соколов ДИ. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник РАМН*. 2013;(11):12-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
9. Момот АП. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;(1):37-48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
10. Путилова НВ, Башмакова НВ. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2012;(6):15-20.
11. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;(1):128-136.
12. Мишутина ОЛ. Морфогенетическая роль фибронектина в структурных основах гомеостаза. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2005;(1):119-121.
13. Тищенко АН, Лазуренко ВВ, Юркова ОВ. Особенности рецепторного аппарата эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью. *ScienceRise*. 2015;5/4(10):20-24.
14. Балханов ЮС, Кулинич СИ. Значение гликоделина для прогноза вынашивания беременности. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;(8):49-51.
15. Сидорова ИС, Шешукова НА. Неразвивающаяся беременность. *Гинекология*. 2006;8(2):4-7. [дата обращения 2021 октябрь 30]. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27731>

References

1. Dobrohotova JuJe, Gankovskaja LV, Bahareva IV, Svitich OA, Malushenko SV, Magomedova AM. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(7):5-10. (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
2. Podzolkova NM, Skvorcova MJu, Sheveljova TV. Miscarriage of pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 136 p. (in Russ.).
3. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;63(6):587-600. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>
4. Kan NE, Baranov II, Dikke GB, Tjutjunnik VL. Medical termination of pregnancy in the period from 12 to 22 weeks: indications, methods and results. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):11-15. (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.11-15>
5. Selihova MS, Kuznecova OA, Vdovin SV, Dmitrienko GV.

Developing pregnancy: how to avoid losses in the future? *Doktor. Ru.* 2012;75(7):20-25. (in Russ.).

6. The R Development Core Team. Version 2.6.2 (2008-02-08) R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <http://softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/r/fullrefman.pdf>

7. Botasheva TL, Linde VA, Ermolova NV, Hlopina AV, Sargsjan OD, Barinova VV. Angiogenic factors and cytokines in women with physiological and complicated pregnancy, depending on the sex of the fetus. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2016;19(2):22-27. (in Russ.).

8. Ajlamazjan JeK, Stepanova OI, Sel'kov SA, Sokolov DI. Maternal immune system cells and trophoblast cells: «constructive cooperation» to achieve a common goal. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk/Rossijskaia akademiia meditsinskikh nauk.* 2013;(11):12-21. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>

9. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;(1):37-48. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>

10. Putilova NV, Bashmakova NV. Modern principles of management of patients with thrombophilia from the standpoint of evidence-based medicine. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;(6):15-20. (in Russ.).

11. Suhil GT, Vanko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;(1):128-136. (in Russ.).

12. Mishutina OL. Morphogenetic role of fibronectin in the structural foundations of homeostasis. *Vestnik of the Smolensk state medical academy.* 2005;(1):119-121. (in Russ.).

13. Tishhenko AN, Lazurenko VV, Jurkova OV. Features of the endometrial receptor apparatus in women with undeveloped pregnancy. *ScienceRise.* 2015;5(4(10)):20-24. (in Russ.).

14. Balhanov JuS, Kulnich SI. The value of glycodelin for the prognosis of pregnancy. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2008;(8):49-51. (in Russ.).

15. Sidorova IS, Sheshukova NA. Non-developing pregnancy. *Gynecology.* 2006;8(2):4-7. [date of access 2021 October 30]. Available from: <https://gynocology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27731> (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Косцова Любовь Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Гутикова Людмила Витольдовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1894-0810>
e-mail: klam4@mail.ru

Курбат Михаил Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>
e-mail: vmisha@mail.ru

Шулика Валентина Ришардовна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>
e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Косцова Алла Зеноновна, врач УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-7702>
e-mail: alla.koscova66@gmail.com

Liubou V. Kastsova, postgraduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Ludmila V. Gutikova, DMedSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1894-0810>
e-mail: klam4@mail.ru

Mikhail N. Kurbat, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Research Laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>
e-mail: vmisha@mail.ru

Valentina R. Shulika, researcher at the Research Laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>
e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Ala Z. Kastsova, physician at Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-7702>
e-mail: alla.koscova66@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Косцова Любовь Владимировна
e-mail: kostsova94@mail.ru

Liubou V. Kastsova
e-mail: kostsova94@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 04.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 25.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022