

Состояние аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе

Е.И. Манухина, д.м.н., проф., М.С. Назарова

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Назарова, mashanazarova93@yandex.ru

Для цитирования: Манухина Е.И., Назарова М.С. Состояние аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-36-39

Потери беременности являются одной из очень важных и нерешенных проблем как в России, так и за рубежом в силу прогрессивного увеличения их частоты. В структуре всех гиперандрогенных состояний на долю репродуктивных потерь в первом триместре вследствие надпочечниковой гиперандрогении приходится 30%. Успешный исход беременности и развития плода в значительной степени зависит от состояния иммунной системы матери и отчасти регулируется эмбриотропными аутоантителами иммуноглобулинов класса G. Оценка иммунореактивности позволяет выявить группу женщин, подлежащих медикаментозной коррекции иммунологических нарушений на этапе прегравидарной подготовки с целью профилактики ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, надпочечниковая гиперандрогения, аутоиммунитет, аутоантитела, прегравидарная подготовка

Введение

Потери беременности – одна из крайне важных и нерешенных проблем как в России, так и за рубежом в силу прогрессивного увеличения их частоты. Привычное невынашивание беременности, по определению Американского общества медицины, представляет собой потерю двух или более беременностей [1]. Установлено, что 1–3% пар репродуктивного возраста сталкиваются с повторяющимися выкидышами [2], 15–20% диагностированных желанных

беременностей завершаются неблагоприятно, причем 9% – в результате неразвивающейся беременности [3, 4]. В 50% случаев причину привычного невынашивания беременности не удается установить, то есть оно считается идиопатическим заболеванием. С привычным невынашиванием беременности ассоциируются некоторые патогенные механизмы, в том числе патология матки, эндокринные и метаболические нарушения, генетика, тромбофилия и иммунологические факторы [5]. По разным дан-



ным, репродуктивные потери в первом триместре вследствие гиперандрогении составляют 21–32%. Надпочечниковая гиперандрогения встречается в 30% случаев. Такие заболевания, как неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников и метаболический синдром, характеризуются надпочечниковой гиперандрогенией [6].

Многие исследователи, изучающие иммунологические нарушения (алло- и аутоиммунные), нередко называют невынашивание беременности маркером аутоиммунной патологии [4, 7]. Успешный исход беременности и развития плода в значительной степени зависит от состояния иммунной системы матери и отчасти регулируется эмбриотропными аутоантителами иммуноглобулинов (Ig) класса G.

Выделяют регуляторные (аутоантитела к белку S100) и эмбриотоксические (аутоантитела к хорионическому гонадотропину человека (анти-ХГЧ), двуспиральной ДНК, мембранному антигену сперматозоидов (Spr-06), антитела к бета-2-гликопротеину I (анти-бета-2ГПИ)) эмбриотропные аутоантитела, изменение уровней которых под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов может стать причиной невынашивания беременности.

Тест иммуноферментного анализа (ELISA) является высокоэффективным методом выявления аутоантител. В зависимости от иммунореактивности результаты подразделяют на нормо-, гипо- и гиперреактивные. Известно, что женщины с гипореактивностью по сравнению с пациентками с нормореактивностью имеют предпосылки к невынашиванию беременности [8]. Концентрация любых антител в сыворотке крови у здоровых женщин поддерживается в узких физиологических пределах, тогда как у женщин, страдающих невынашиванием беременности, концентрация многих антител выходит за границы физиологической нормы более чем в 90% случаев. Даже небольшие отклонения (порядка 10–15% нормы) в содержании антител примерно в каждом восьмом случае приводят к остановке развития беременности или рождению ребенка с нарушениями. Стойкое двукратное превышение (или снижение) уровня антител ассоциируется с неблагоприятным исходом более чем в 60% случаев [9].

Своевременная диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений способны предотвратить негативные исходы беременности [8, 10]. Различные аутоантитела оказывают ряд патогенетических эффектов. Есть данные о том, что аутоантитела к бета-ХГЧ предотвращают прикрепление яйцеклетки и эмбриона к эндометрию [11]. При аутосенсбилизации к ХГЧ наблюдаются нарушения процессов имплантации и плацентации, что приводит к отторжению плодного яйца, субклиническим абортam [7]. Повышенные титры аутоантител к ДНК могут вызывать воспалительные изменения в плаценте и запускать реакцию отторжения плода [7, 9, 12, 13]. Белки S100 регулируют

имплантацию эмбриона, внутриутробный рост и нормальное развитие мозга плода во время беременности. Показано, что экспрессия этих белков в эндометрии у пациенток с бесплодием регулируется в пониженном режиме. Белки S100 служат фактором успешной имплантации, эмбрионального роста и рождения физически и психически здорового ребенка [14]. В некоторых исследованиях отмечалось увеличение частоты выкидышей у женщин с антиспермальными аутоантителами. Повышение их концентраций может свидетельствовать об эндометрите или воспалительном процессе в других органах малого таза [11, 15]. Антитела против бета-2ГПИ представляют собой семейство гетерогенных антител, связанных с тромбозом и рядом неудач при беременности [7, 16].

Материал и методы

Исследовано состояние аутоиммунитета на прегравидарном этапе у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе. В проспективное исследование было включено 47 женщин, планирующих беременность, в возрасте от 21 года до 35 лет с лабораторно зарегистрированной гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе. Пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 19 пациенток с неклассической врожденной дисфункцией коры надпочечников (нкВДКН), во вторую – 28 пациенток с метаболическим синдромом (МС). Группу сравнения представляли 35 практически здоровых женщин, планировавших беременность, в возрасте от 21 года до 35 лет без потерь беременности в анамнезе.

У всех пациенток определяли уровень естественных аутоантител (аутоАТ) IgG разной антигенной (органной, тканевой) специфичности в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием диагностической панели «ЭЛИ-П-Тест-12». Исследование проводилось двукратно с разницей в восемь недель для получения корректных данных и регистрации стойких изменений иммунитета. Из 12 показателей оценивали наиболее значимые в отношении исследуемой гинекологической патологии (ассоциированные с невынашиванием беременности и воспалительными заболеваниями органов малого таза): аутоАТ к анти-ХГЧ, анти-бета-2-ГП, двуспиральной ДНК (анти-ДНК), мембранному антигену сперматозоидов (анти-Spr-06), протеину S100 (анти-S100). Анализировали уровни специфических аутоАТ и средней иммунореактивности (СИР).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процент-

ных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли на основании U-критерия Манна – Уитни. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали исходя из точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), при анализе многопольных таблиц сопряженности – исходя из критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для общей оценки состояния аутоиммунитета у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе и определения группы пациенток, подлежащих иммунокоррекции в рамках прегравидарной подготовки, изучены показатели иммунореактивности и интерпретированы согласно инструкции к диагностической панели «ЭЛИ-П-Тест-12».

В проспективном исследовании проанализированы показатели репродуктивных потерь у 19 (40,4%) пациенток с нкВДКН и 28 (59,6%) пациенток с МС. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Женщин с одной потерей беременности в анамнезе насчитывалось 12 (25,5%; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 13,9–40,3), с двумя и более – 35 (74,5%; 95% ДИ 59,7–86,1). У одной пациентки отмечалось максимальное количество выкидышей – 7 (3,6%; 95% ДИ 0,1–11,3). Шансы развития большего количества потерь беременности (две и более) в группе нкВДКН были в 2,683 раза ниже, чем в группе МС. Различия шансов не были статистически значимыми: $p < 0,05$ (отношение шансов 0,373; 95% ДИ 0,097–1,428) (таблица).

Нормальные значения СИР (референсный предел -25--5%) определены у 15 (31,9%) пациенток. Остальные имели те или иные отклонения. У 24 (51,0%) женщин наблюдалась гипореактивная реакция иммунитета, у 8 (17,0%) – гиперреактивная. При сопоставлении СИР в зависимости от группы установлены статистически значимые различия ($p = 0,046$). Гипореактивными в первой группе оказались 5 (26,6%) пациенток, во второй – 19 (67,9%),

что скорее всего связано с тяжестью метаболических нарушений и большим количеством выкидышей во второй группе.

На основании этих данных определена группа пациенток, подлежащих иммунокоррекции. Известно, что медикаментозное воздействие с целью коррекции на звенья иммунитета необходимо в случае общей иммуносупрессии.

Проанализированы показатели уровней специфических аутоАТ. По данным литературы, аутоАТ к протеину S100 являются регуляторными, и их снижение зачастую связано с хроническими воспалительными процессами в эндометрии. В исследовании отклонение показателей в сторону гипореактивности или гиперреактивности зарегистрировано по всем типам аутоАТ.

Наиболее статистически значимые различия между клиническими группами зафиксированы в отношении АТ к S100 и АТ к бета-ХГЧ. Согласно полученным данным, при анализе АТ к S100 в зависимости от группы установлены существенные различия ($p = 0,005$) в пользу пациенток с МС. Гипореактивными оказались 23 (82,1%) пациентки, показатели 9 (39,1%) из них были ниже -20% (норма -15--+10%), что говорит о стойком снижении иммунореактивности и может указывать на развитие патологии. На основании этих данных можно предположить наличие хронического эндометрита в исследуемых клинических группах. Вероятно, выраженность иммуносупрессии свидетельствует о длительности заболевания и степени имеющихся метаболических расстройств у пациенток с изучаемой патологией. При сравнении АТ к бета-ХГЧ в зависимости от группы также выявлены статистически значимые различия ($p = 0,004$). Гиперреактивными в первой группе оказались 6 (31,6%) пациенток, гипореактивных не было. Во второй группе, напротив, гиперреактивных насчитывалось 2 (7,1%), гипореактивных – 4 (14,2). Исходя из данных литературы, повышение аутоАТ к бета-ХГЧ может ассоциироваться с нарушениями имплантации плодного яйца [12]. Кроме того, изменения иммунореактивности могут говорить о воспалительных процессах в органах малого таза. В отношении аутоАТ к анти-бета-2-ГП, анти-ДНК, анти-Spr-06 статистически значимых различий не зарегистрировано.

Необходимо также отметить, что у 6 (12,8%) пациенток из общего числа обследуемых ($n = 47$) выявлена поликлональная иммуносупрессия (снижение иммунореактивности сразу по нескольким показателям), что может отражать длительность и тяжесть патологических процессов.

Полученные результаты позволяют сформировать группу пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе на основании показателей сниженной иммунореактивности по СИР. Кроме того, возможно дообследование пациенток в отношении воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе хронического эндометрита, с учетом показателей аутоАТ к бета-ХГЧ и S100.

Анализ количества потерь беременности в зависимости от группы

Показатель	Категории	Группа		p
		МС	нкВДКН	
Количество потерь беременности	1	5 (17,9%)	7 (36,8%)	0,184
	2	3 (10,7%)	6 (31,6%)	
	3	7 (25,0%)	3 (15,8%)	
	4	5 (17,9%)	2 (10,5%)	
	5	3 (10,7%)	1 (5,3%)	
	6	4 (14,3%)	0 (0,0%)	
	7	1 (3,6%)	0 (0,0%)	



Заключение

Изучение состояния аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе крайне важно в рамках прегравидарной подготовки. Оценка иммунореактивности помогает определить группу женщин, подлежащих медикаментозной кор-

рекции иммунологических нарушений на этапе прегравидарной подготовки с целью снижения частоты ранних репродуктивных потерь. Данные об отклонении аутоАТ к специфическим антигенам могут указывать на наличие воспалительных заболеваний органов малого таза и позволяют углубленно обследовать таких пациенток. ❄

Литература

1. Toth B., Bohlmann M., Hancke K., et al. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023; 83 (1): 49–78.
2. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum. Reprod. Open. 2018; 2018 (2): hoy004.
3. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н. и др. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 72–77.
5. Унанян А.Л., Пивазян Л.Г., Закарян А.А. и др. Привычное невынашивание беременности в современном мире (обзор литературы). Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2021; 8 (1): 12–19.
6. Бектемирова Д.Р., Романова Ж.В., Душпанова А.Т. Неразвивающаяся беременность: основные абортивные причины (обзор литературы). Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021; 2: 25–32.
7. Жигунова Н.А., Ступин Д.А. Факторы риска формирования антител к хорионическому гонадотропину человека. Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. 2019; 24–26.
8. ELISA Test for the diagnosis of autoantibodies among antenatal mothers: a comprehensive overview. Int. J. Res. Public. Rev. 2023; 4 (5): 4314–4316.
9. Джуманязов С.С., Юсупова М.А. К вопросу об изменении иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности. Авиценна. 2019; 28: 10–13.
10. Халид Х., Оразмурадов А.А., Лопатин А.М. и др. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2020; 8 (3): 15–18.
11. Shen H.-H., Lai Z.-Z., Yang H.-L., et al. Role of autoantibodies in infertility, miscarriage, and assisted reproductive technology outcomes. Reprod. Dev. Med. 2021; 5 (3): 161–173.
12. Cavalcante M.B., Cavalcante C.T.M.B., Sarno M., et al. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. Am. J. Reprod. Immunol. 2020; 83 (3): e13215.
13. Reimand K., Talja I., Metsküla K., et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. J. Reprod. Immunol. 2001; 51 (2): 167–176.
14. Verma R., Verma P., Budhwar S., Singh K. S100 proteins: an emerging cynosure in pregnancy & adverse reproductive outcome. Indian J. Med. Res. 2018; 148 (Suppl): S100–S106.
15. Shibahara H., Wakimoto Y., Fukui A., Hasegawa A. Anti-sperm antibodies and reproductive failures. Am. J. Reprod. Immunol. 2021; 85 (4): e13337.
16. Deroux A., Dumestre-Perard C., Dunand-Faure C., et al. Female infertility and serum auto-antibodies: a systematic review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2017; 53 (1): 78–86.

The State of Autoimmunity in Patients with Adrenal Hyperandrogenism and Miscarriage in Anamnesis

Ye.I. Manukhina, PhD, Prof., M.S. Nazarova

Russian University of Medicine

Contact person: Maria S. Nazarova, mashanazarova93@yandex.ru

Pregnancy losses are one of the very important and unresolved problems both in Russia and abroad due to the progressive increase in their frequency. In the structure of all hyperandrogenic conditions, reproductive losses in the first trimester due to adrenal hyperandrogenism account for 30%. The successful outcome of pregnancy and fetal development largely depends on the state of the mother's immune system and is partly regulated by embryotropic autoantibodies immunoglobulins of class G. The assessment of immunoreactivity makes it possible to identify a group of women who are subject to drug correction of immunological disorders at the stage of pregravidar preparation in order to prevent early reproductive losses.

Keywords: miscarriage, adrenal hyperandrogenism, autoimmunity, autoantibodies, pregravidar preparation