

О.Н. Аржанова,
Н.Г. Кошелева

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Отделение патологии беременности, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

■ Изучены иммунологические и генетические аспекты невынашивания беременности, а также роль плацентарной недостаточности при этой патологии. Показано, что повышение продукции цитокинов плацентарными макрофагами опосредованно приводит к повышению сократительной активности миометрия. При кариотипировании супругов с самопроизвольными выкидышами ранних сроков выявлены различные генные и хромосомные нарушения. Своевременная топическая диагностика и разработанный алгоритм ведения беременных с учетом этиопатогенеза невынашивания беременности, лечения и профилактики плацентарной недостаточности позволили в большинстве случаев (более 93%) доносить беременность до доношенного срока, снизить перинатальные потери.

■ **Ключевые слова:** беременность, невынашивание, гены, предрасположенности, плацентарная недостаточность, макрофаги, агрегация тромбоцитов

В современном обществе в условиях демографического кризиса в России становится крайне актуальным вопрос о предупреждении невынашивания беременности (НБ). Сложные условия современной жизни — социально-экономические и экологические потрясения, ухудшение качества медицинской помощи и значительное распространение инфекций, передаваемых половым путем, приводят к уменьшению числа женщин, у которых беременность и роды протекают без осложнений.

Причины НБ многочисленны и разнообразны. В половине случаев имеется сочетание нескольких факторов, приводящих к спонтанному прерыванию беременности. Вместе с тем, установить истинную причину этого осложнения беременности удается не всегда [10, 11].

Отделение патологии беременности НИИ АГ им. Д.О. Отта проблемой невынашивания беременности многие годы в сотрудничестве с лабораториями института: иммунологии, патофизиологии плода, бактериологии, генетики, биохимии, патоморфологии, эндокринологии. В последние годы особое внимание уделялось иммунологическим и генетическим аспектам НБ, роли плацентарной недостаточности при НБ, методам диагностики, профилактики и лечения этой акушерской патологии [12].

В исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между зародышем-плодом и материнским организмом. Защитную роль в превращении иммунных реакций между организмами матери и зародышем играют специальные белки — фактор ранней беременности (ФРБ и др.), основная роль которых заключается в подавляющем эффекте в отношении материнских лимфоцитов: Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК). Локальные механизмы, предотвращающие развитие иммунологического конфликта между организмами матери и плода на уровне фетоплацентарного комплекса являются частью общей системы регуляции, реализующейся во время беременности. Одно из ведущих мест в регуляции взаимоотношений материнского организма и плода занимают плацентарные макрофаги. В работах, проведенных совместно с лабораторией иммунологии под руководством профессора С.А. Селькова, показано, что плацентарные макрофаги играют важную роль при невынашивании беременности [15, 17]. Плацентарные макрофаги являются естественными продуцентами ряда цитокинов, которые участвуют в процессе репродукции (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 α и β) [15]. Фагоцитарная активность плацентарных макрофагов возрастала по мере прогрессирования беременности. Причем усиление Fc-опосредованного фагоцитоза наблюдается уже к середине III триместра. Повышение уровня экспрессии антигенов МНСII и CR3, а также уровня фагоцитоза рассматривается как возрастание функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Получены данные об увеличении функционально активных плацентарных макрофагов на 20–30% с середины

II триместра до 2-й половины III триместра. Таким образом, с развитием беременности популяция макрофагов плаценты становится способной более эффективно функционировать в качестве регуляторноэффекторного звена иммунной системы фетоплацентарного комплекса.

Выявлена связь между наличием сократительной деятельности матки на разных сроках беременности и степенью активации плацентарных макрофагов, о которой судили по уровню экспрессии антигенов МНС II и фагоцитарной активности клеток, опосредованной Fc-рецепторами.

Существенное увеличение активности наблюдалось в культурах клеток при поздних выкидышах. Активация проявлялась в увеличении количества клеток экспрессирующих антигены МНС II 1,5 раза и увеличение фагоцитоза, опосредованного Fc-рецепторами в 2 раза по сравнению с физиологическим течением беременности. При спонтанных поздних выкидышах наблюдается увеличение секреции TNF- α в 24,5 раз, IL-1 α в 5 раз, IL-1 β в 6 раз по сравнению с аналогичным сроком физиологически протекающей беременности. При определении уровня секреторной активности плацентарных макрофагов было установлено, что при физиологической беременности наименьший уровень продукция цитокина TNF α наблюдался во II триместре. При физиологически протекающей беременности уровень IL-1 β повышался в 3 раза. [15].

На основании полученных данных можно предполагать, что повышение продукции цитокинов плацентарными макрофагами приводит к повышению уровня секреции простагландина E, который является стимулятором сократительной активности миометрия и запускает механизм прерывания беременности [12, 15].

Одним из важных факторов, приводящих к нарушению микроциркуляции в плаценте, является *антифосфолипидный синдром (АФС)*. Наряду с другими аутоиммунными синдромами, АФС реализуется при определенном стечении обстоятельств, одним из которых является беременность. АФС является одной из частых причин привычного невынашивания беременности [10, 12, 17, 18]. По данным Е.А. Шаповаловой, у женщин с наличием антифосфолипидных антител (АфАт) с большой частотой обнаруживается аутоиммунный тиреоидит, носительство золотистого стафилококка, определяются антиовариальные антитела, т. е. имеется предрасположенность к аутоиммунным процессам. Так, у женщин с наличием АфАт значительно чаще наблюдается акушерская патология: угроза прерывания беременности в 100 % случаев, плацентарная недостаточность в 93,6 %, гестоз в 71,8 %, ги-

потрофия плода в 17,9 %, в то время как в группе сравнения эти формы патологии встречаются реже [18].

Исследование внутрисосудистой активации тромбоцитов по триместрам у АфАт (+) беременных женщин показало, что уже в I триместре беременности по сравнению с нормой повышается содержание активированных форм тромбоцитов: дискоэхиноцитов, сфероцитов и сфероэхиноцитов, а также количества кровяных пластинок, вовлеченных в агрегацию, и числа малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов. По мере прогрессирования беременности отмечается дальнейшее повышение активации сосудисто-тромбоцитарного звена.

Проведенный корреляционный анализ показал диагностическую значимость исследованных нами параметров для исхода беременности. Наиболее выраженные изменения показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов были в группе АфАт (+) беременных женщин с неблагоприятным исходом настоящей беременности. Так, сумма активных форм тромбоцитов у пациенток с синдромом потери плода в 2,5–3 раза превышала аналогичные показатели у здоровых беременных. У женщин с АфАт (+), получивших 3 курса лечения антикоагулянтами (курантилом) повышение составило 36 %. Процент тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, у женщин, доживших беременность до срочных родов практически не отличался от показателя у здоровых беременных (6,8 и 7,9 соответственно). В группе женщин с преждевременным прерыванием беременности и антенатальной гибелью плода процент тромбоцитарных агрегатов был в два раза выше, чем в контроле [3].

Нарушения гемостаза у беременных сопровождались гемодинамическими расстройствами в системе мать–плацента–плод. Они выявлялись у 57,6 % беременных с наличием АфАт и только в 18,5 % у женщин без них.

Этиопатогенетическая терапия при наличии АфАт оказалась высоко эффективной. Назначение антиагреганта дипиридамола (курантила) по 75 мг/сут трижды за беременность снизило в 2,5 раза частоту самопроизвольных аборт и в 1,5 раза — преждевременных родов. Патогенетическая терапия АФС с применением вобэнзима, обладающего системным протеолитическим действием, позволило снизить частоту гестоза в три раза, плацентарную недостаточность почти в два раза [19]. Клиническому эффекту соответствовали и иммуноморфологические данные: уменьшение числа фиксированных иммунных комплексов в плаценте и антител к кардиолипину в крови и в плаценте [8].

Причинами преждевременных родов чаще всего являются осложнения беременности,

связанные с плацентарной недостаточностью (ПН), инфекционными процессами и гестозами [4].

В патогенезе острой ПН ведущую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, которое приводит к значительным циркуляторным нарушениям в плаценте. Острая ПН чаще возникает вследствие обширных инфарктов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В развитии хронической ПН основное значение имеет ухудшение децидуальной перфузии в результате снижения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в ответ на действие патологических состояний материнского организма.

Выраженность клинических проявлений ПН предопределяет два обстоятельства: недостаточная инвазия трофобласта в спиральные сосуды артерии матки, вследствие чего меньшее число материнских сосудов вовлекается в плацентарное кровообращение; и нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов. Снижение биосинтеза факторов вазодилатации — простаглицина и оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровообращении сопровождается спазмом сосудов в этом регионе и «ограничением» материнского кровотока от фетального [14]. Практически все осложнения беременности могут сопровождаться ПН. Так, при НБ частота развития данной патологии составляет от 50 до 77 % [4].

Значительное место в этиологии ПН занимают факторы гормональных нарушений репродуктивной системы, предшествующие беременности, такие как недостаточность лютеиновой фазы цикла, ановуляция, гиперандрогения, гиперпролактинемия и другие [4].

Среди нейроэндокринных причин НБ большое значение имеет гиперандрогения (ГА), частота которой может достигать 30 % и более.

В зависимости от того, где в организме женщины вырабатывается повышенное количество андрогенов, различают три формы гиперандрогении: 1) надпочечниковую (НГА), 2) яичниковую (ЯГА), 3) смешанную (СГА). Данное разделение ГА важно с точки зрения диагностики и лечения во время беременности.

При всех формах гиперандрогении установлено снижение эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови в обе фазы менструального цикла, а также с ранних сроков беременности. Развивается первичная плацентарная недостаточность уже в конце первого, начале II триместра беременности, она приводит к высокой частоте гипотрофии плода. Кроме того, нарушается ферментативная функция плаценты, страдает гемодинамика в фетоплацентарной системе [4, 9]. К невынашиванию беременности приводят в основном субклинические фор-

мы НГА и СГА, которые выявляются лишь при нагрузочных пробах или проявляются при беременности [9].

Прерывание беременности при ГА и отсутствии адекватной терапии наступает в ранние сроки из-за неполноценного желтого тела и влияния андрогенов на сосуды миометрия, эндометрия и хориона. Патоморфологическое изучение последов у женщин с ГА выявило признаки плацентарной недостаточности в 90,2 % случаев. Обнаружена патологическая незрелость хориона за счет промежуточных незрелых ворсин, нарушения микроциркуляции, кровоизлияния, избыточное отложение фибриноида и высокий процент патологических иммунных комплексов [9].

Гормональная недостаточность до беременности и в ранние ее сроки нарушают формирование плаценты. Развивается первичная плацентарная недостаточность, которая служит одной из непосредственных причин НБ и лежит у истоков развития позднего гестоза и хронической гипоксии плода. Особое значение имеет развитие ПН у беременных с гипертензивными формами позднего гестоза, так как в основе его лежат сосудистые расстройства: генерализованный сосудистый спазм, стаз крови, нарушение проницаемости сосудистой стенки, реологических свойств крови и микроциркуляции. Профилактика и комплексное лечение гипертензии у беременных значительно снижает частоту ПН и преждевременных родов у беременных группы риска [4].

Плацентарная недостаточность — одна из главных причин преждевременных родов и спонтанных абортс поздних сроков. При клинико-морфологическом анализе преждевременных родов у 92,7 % женщин выявлена хроническая вторичная ПН, представленная субкомпенсированной формой легкой (51,2 %) и тяжелой степени (43,9 %), а также декомпенсированной формой (4,9 %) [13]. При преждевременном прерывании беременности отмечается изменение интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) в плаценте и оболочках. Изменение интенсивности СРО связано с образованием патологических иммунных комплексов (ПИК). Повреждение биомембран тканей последа, отложение ПИК и нарушение иммунного гомеостаза в плаценте являются патогенетическими факторами ПН и преждевременного прерывания беременности. Обнаружение ПИК в плаценте является маркером ПН [8, 13].

В случаях отложения ПИК и активации СРО в тканях последа у 72,5 % новорожденных от матерей с преждевременными родами наблюдаются нарушения функции центральной нервной системы, у 35,2 % — признаки внутриутробной инфекции различной этиологии [13].

Одним из факторов НБ является многоплодие. В настоящее время увеличения числа многоплодных беременностей связано с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием [2, 12]. Частота спонтанных аборт при одноплодной беременности после ЭКО составляет 27,3%, а при беременности двойней — 15,8%. Неразвивающаяся беременность наблюдается у 13,1% беременных одним плодом и у 1,6% — двумя плодами. Частота преждевременных родов при одноплодной беременности составляет 4,1%, а при беременности двойней — 41,3%. Прерывание одноплодной беременности после ЭКО (спонтанный аборт и неразвивающаяся беременность) в 97,4% случаев происходит в I триместре в основном при сроке 5/6 недель гестации. Многоплодная беременность в 72,7% случаев прерывается во II триместре беременности [2, 12].

При изучении вопросов патогенеза НБ на всех этапах большое внимание уделялось изучению особенностей иммуноморфологии плаценты.

При гистологическом исследовании плацент хроническая компенсированная плацентарная недостаточность подтверждена в 54% случаев, в 45% отмечена высокая степень инволютивных изменений и отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве. Лимфолейкоцитарный децидуит и интервиллизит, диффузный мононуклеарный децидуит встречались в основном у пациенток, имевших урогенитальную инфекцию в анамнезе. Иммуноморфология плацент двоен с диссоциацией плодов исследовалась методом прямой иммунофлюоресценции. Синдром диссоциации развития новорожденных устанавливался при различии массы на 15% или более [2, 8, 12]. В плацентах отмечен высокий уровень патогенных иммунных комплексов (ПИК), содержащих фибриноген: от 62 до 77%. При иммуноморфологическом исследовании плацент двоен выявлено высокое содержание ПИК. Установлено повышение ФИК, содержащих С3-фракцию комплемента, в 1,5 раза, и ПИК, содержащих IgG, в 3 раза в группе с диссоциацией развития новорожденных. Предполагается, что диссоциация развития плодов при многоплодной беременности в значительной степени обусловлена иммунным поражением плаценты [8].

Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков является генетический фактор. НБ может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наследственной предрасположенностью. Большинство хромосомных нарушений наследственно не обусловлены и возникают впервые *de novo* в гаметах родителей или на ранних стадиях деления зиготы. 95% всех мутаций закан-

чивается прерыванием беременности [1, 12]. В исследовании, проведенном в НИИ АГ им. Д.О.Отта под руководством чл.-корр. РАМН В.С. Баранова, обоснована необходимость в комплексном генетическом обследовании у супружеских пар с привычным невынашиванием. При цитогенетическом исследовании кариотипа супругов с самопроизвольными выкидышами ранних сроков в анамнезе были выявлены транслокации, инверсии, добавочные хромосомы, мозаицизм, делеции и другие aberrации [1]. Риск спонтанного аборта в семьях, носителях сбалансированных хромосомных перестроек, намного выше риска рождения ребенка с пороками развития и находится в пределах 13–40% в зависимости от перестройки. При наличии хромосомных aberrаций у супругов, беременность, осложненная угрозой прерывания, несмотря на проводимую комплексную терапию, в 80% заканчивается самопроизвольным выкидышем в I триместре.

Подозрение на гетерозиготное носительство хромосомных aberrаций является показанием для инвазивной пренатальной диагностики. Семейные хромосомные перестройки были причиной аномалий кариотипа у 8,7% плодов. Среди супружеских пар с повторными самопроизвольными выкидышами достоверно чаще выявлены носители хромосом с дисбалансом гетерохроматиновых районов [11]. Разработанная система профилактики врожденных пороков развития мультифакториального генеза у беременных с привычным невынашиванием значительно снизила их частоту [16].

Результаты работы сотрудников отделения патологии беременности позволили внедрить индивидуальный подход к пациентам с НБ с учетом патогенеза заболевания. Так, при угрозе прерывания беременности поздних сроков в зависимости от типа гемодинамики и характера ее нарушений предложена токолитическая терапия в различных модификациях. Основными лекарственными средствами, применяемыми для сохранения беременности, являются α -адреномиметики, которые оказывают регулирующее влияние на сократительную активность матки, не вызывая существенных изменений показателей гемодинамики матери и плода. Оптимальным является применение β -адреномиметиков в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, например — верапамил (финоптин). Для обеспечения токолитического эффекта β -адреномиметики вводятся в виде инфузий. Сочетанное применение β -адреномиметиков с блокаторами кальциевых каналов приводит к улучшению маточно-плацентарного кровотока и состояния плода [6, 7, 11].

При сочетании ПН и угрозы прерывания беременности рекомендуется применение акто-

вегина в сочетании с β -адреномиметиками, магния сульфата, магне В₆, которое нормализует гемодинамику беременной и фетоплацентарной системы. Сочетанное применение β -адреномиметов и актовегина оказывает положительное влияние на тонус миометрия и кровоток в плаценте, что обеспечивает предупреждение гипоксических повреждений плода вследствие длительных сокращений матки при угрозе прерывания беременности [5–7, 11].

Своевременная топическая диагностика и разработанный сотрудниками отделения алгоритм ведения беременных с учетом этиопатогенеза невынашивания беременности, лечения и профилактики плацентарной недостаточности позволило в большинстве случаев (более 93%) доносить беременность до доношенного срока, снизить перинатальные потери [9, 11, 12].

Литература

1. Айламазян Э.К., Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Баранов В.С., Иващенко Т.Э. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков. // Журнал Акушерство и женские болезни.— 2001.— Т. XLX.— № 2.— С. 8–13
2. Айламазян Э.К., Комаров Е.К., Пайкачева Ю.М., Аржанова О.Н. Гормональная функция яичников и плаценты при беременности, наступившей в результате ЭКО // Журнал акушерства и женских болезней.— 2000.— № 4.— С. 47–51
3. Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Сельков С.А. и др. Роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней.— 2002.— Т. L.— № 2.— С. 18–23
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие.— СПб.: Нормед.— 2000.— С. 32.
5. Бузурукова П.С. Особенности центральной и периферической гемодинамики у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом // Автореферат канд. дисс.— СПб.— 2000.
6. Вошова Т.П., Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н. Новые подходы к профилактике и лечению угрожающих преждевременных родов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1996.— № 1.— С. 55–61.
7. Громько Ю.Л. Актовегин. Опыт применения в акушерской практике.— СПб., 1997.— 70 с.
8. Зубжницкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н. и др. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций // Журнал акушерства и женских болезней.— 2002.— Т. L., № 2.— С. 43–50.
9. Кошелева Н.Г., Беспалова Т.П., Савченко О.Н. и др. Диагностика и лечение при гормональных причинах невынашивания беременности: Методические рекомендации.— СПб., 1995.— 26 с.
10. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1996.— № 3.— С. 45–50.
11. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Громько Ю.Л. Новые подходы к профилактике и лечению угрожающих преждевременных родов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1996.— № 1.— С. 55–61.
12. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение // Учебное пособие.— СПб.: Н-Л, 2002.— 57 с.
13. Кузьминых Т.У. Свободнорадикальное окисление и иммуноморфологические изменения в плаценте и внеплацентарных оболочках при преждевременных родах. Автореферат дис. ... на соиск. учен. степ. к. м. н.— СПб., 1994.— 21 с.
14. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод: Руководство для врачей — Медицина, 1996.— 448 с.
15. Павлов О.В., Сельков С.А., Селютин А.В. и др. Морфофункциональные характеристики плацентарных макрофагов *in vitro* при различных исходах беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.— 1999.— Т. 127, № 4.— С. 429–432.
16. Петрович С.А. Профилактика осложнений беременности и развития пороков у плода путем проведения витаминно-антиоксидантной терапии в группах пациентов высокого риска // Сб. трудов Российской ассоциации акушеров, гинекологов и перинатологов.— М., 2000.— С. 221–222.
17. Романов А.О. Состояние системы комплемента у женщин с антифосфолипидным синдромом. Автореферат дис. ... на соиск. учен. степ. к. м. н.— СПб., 1996.— 16 с.
18. Шаповалова Е.А. Привычное невынашивание беременности при наличии антифосфолипидных антител (клиника, диагностика, лечение). Автореферат дис. ... на соиск. учен. степ. к. м. н.— СПб., 2001.— 25 с.
19. Шаповалова Е.А. Применение системной энзимотерапии (вобензима) у беременных с наличием антифосфолипидных антител // Актуальн. Вопр. физиол. и патол. репрод. функции женщины: Мат. XXVI научн. сессии, посв. 100-летию кафедры акуш. и гинек. СПбМГУ / Под ред. акад. Э.К. Айламазяна.— НИИ АиГ им. Д.О. Отта.— С. 470–474.

ETIOPATHOGENESIS OF SPONTANEOUS ABORTION

Arganova O.N., Kosheleva N.G.

■ **The summary:** One studied immunologic and genetic aspects of spontaneous abortion and the placenta insufficiency role in this pathology. It was determined, that increasing the production of cytokines by placenta's macrophages through something leads to increasing the reduced myometrium activity. Under cariotyping husbands and wives had spontaneous abortions on early terms it was found various genic and endocrine disturbances. Modern topic diagnostics and algorithm of pregnancy observation with consideration of spontaneous abortion etiopathogenesis, treatment and placenta insufficiency prophylactics have permitted in most cases (more 93%) to give normal term of birth, to decrease perinatal losses.

■ **Key words:** pregnancy, spontaneous abortion, predisposition genes, placenta's insufficiency, macrophages, aggregation of thrombocytes