

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 — факторы ранней беременности (ФРБ и др.), основная роль которых заключается в подавляющем эффекте в отношении материнских лимфоцитов: Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK). 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- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\alpha$  и  $\beta$ ) [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 МНС II 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- $\alpha$  в 24,5 раз, IL-1 $\alpha$  в 5 раз, IL-1 $\beta$  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 $\alpha$  наблюдался во II триместре. При физиологически протекающей беременности уровень IL-1 $\beta$  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. Шاپоваловой, 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 сосудиственно-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, доносивших 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 — простагличина 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].