

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

Д. Айрапетов, кандидат медицинских наук
РУДН, Москва
E-mail: airapetov@yandex.ru

Невынашивание беременности – частая проблема. У каждой 5-й женщины беременность прерывается самопроизвольным выкидышем. Невынашивание беременности не имеет тенденции к снижению. К основным причинам гибели эмбриона, кроме анатомических, эндокринных, инфекционных, генетических, тромбофилических, относятся и иммунные аномалии, которые могут приводить к выкидышам (спорадическим или привычным). Только адекватное и полноценное обследование и выявление всех причин невынашивания беременности позволяют разработать патогенетически обоснованные методы подготовки супружеских пар к последующей беременности и добиться успешного ее завершения.

Ключевые слова: гомоцистеин, аутоантитела, тромбофилия.

Вопросы охраны материнства и детства относятся к приоритетным направлениям современной медицины. Неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране и большой процент потерь желаемых беременностей обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы.

В настоящее время практически у каждой 5-й женщины беременность прерывается самопроизвольным выкидышем, и частота невынашивания беременности не имеет тенденции к снижению.

К основным причинам гибели эмбриона, кроме анатомических, эндокринных и инфекционных, относятся генетические и иммунные аномалии, которые могут приводить к выкидышам (спорадическим или привычным).

АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У около 15% женщин с невынашиванием беременности аномалии анатомического строения матки являются основной причиной невынашивания [1, 2, 8]. Выделяют 3 категории таких аномалий: нарушения нормального процесса слияния зачатков матки (аномалии мюллера протока: внутриматочная перегородка, однорогая матка, двурогая матка, удвоенная матка); нарушения размеров или кровоснабжения матки вследствие миомы, полипов эндометрия; нарушения функции шейки матки.

Для постановки диагноза аномалий развития половых органов проводят ультразвуковое исследование, гистеросальпингографию, гистероскопию.

Оперативное лечение наиболее эффективно при наличии внутриматочной перегородки. Большинство специалистов отдают предпочтение гистерорезектоскопии. Частота последующих выкидышей у женщин данной группы после операции – 10% (до операции – 90%) [2, 23].

У большинства женщин миома матки не снижает фертильность и не осложняет беременность. Само-

произвольный выкидыш, связанный с миомой, возникает либо вследствие значительных ее размеров, либо из-за особенностей расположения узла миомы. Наиболее вероятно самопроизвольное прерывание беременности при подслизистом расположении миомы матки. Интрамуральные миоматозные узлы больших размеров, приводящие к сужению полости матки и нарушающие поэтому кровообращение в месте имплантации плодного яйца, также могут быть причиной прерывания беременности на ранних сроках [1, 8, 23].

Внутриматочные синехии – редкая причина самопроизвольного выкидыша. Диагноз ставят на основании гистеросальпингограммы или данных гистероскопии; лечение заключается в разделении внутриматочных спаек под визуальным контролем в процессе гистероскопии [2, 4, 23].

Расширение внутреннего зева во время беременности – грозный признак. Расширение внутреннего зева и кровотечение в начале беременности означают, как правило, неминуемый аборт; расширение внутреннего зева в конце беременности на фоне схваткообразных болей – признак начинающихся родов (они считаются преждевременными, если начинаются ранее 37 нед гестации).

Истмикоцервикальная недостаточность (ИЦН) может быть врожденной (врожденные нарушения строения шейки матки с относительным дефицитом соединительнотканых волокон и относительным увеличением доли гладкомышечной ткани; врожденная гипоплазия шейки) или приобретенной (травма шейки механическими дилататорами или кюреткой, при конизации или расширенной биопсии, повреждение в родах).

Несостоятельность шейки матки приводит к ее раскрытию во II триместре беременности, что сопровождается пролабированием (выпячиванием) плодного пузыря или разрывом плодных оболочек и преждевременным прерыванием беременности. В некоторых ситуациях при преждевременном раскрытии шейки матки и неповрежденных плодных оболочках наложение швов на шейку матки позволяет сохранить беременность. В этой ситуации может также потребоваться прием лекарственных препаратов, снижающих тонус матки. Хирургическая коррекция ИЦН в некоторых случаях бывает технически трудновыполнимой, и зачастую сохранить беременность не удастся. Часто во время последующей беременности необходимы эффективные терапевтические мероприятия. Как правило, наложение швов на шейку матки планируется в сроки, близкие к 10 нед гестации [1, 2, 5, 7, 8].

ЭНДОКРИННЫЕ ПРИЧИНЫ

На долю эндокринных нарушений в структуре причин привычного выкидыша приходится 8–20%. Из них наиболее значимы гиперандрогения, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), дисфункция щитовидной железы (ЩЖ), сахарный диабет (СД) [1, 3, 9, 13].

Самая частая причина – НЛФ, при которой недостаточно влияние прогестерона на эндометрий. По данным некоторых исследователей [2, 3, 6, 13], доля НЛФ в этиологии привычного невынашивания составляет 5–40%. Для нормальной имплантации необходимо совпадение «окна овуляции» с «окном рецептивности эндометрия». Их несовпадение по времени является причиной

либо бесплодия, либо невынашивания беременности. «Окно рецептивности» регулируется гормонами (прогестероном). Считается, что прогестерон играет ключевую роль в процессе имплантации и развития нормальной беременности. Клинически снижение уровня прогестерона выражается в укорочении лютеиновой фазы (менее 11 дней) и подтверждается гистологически.

Известно, что причиной 21–32% случаев невынашивания беременности является гиперандрогения [3, 6, 9, 14, 18]. Избыточная продукция андрогенов, синтезирующихся в надпочечниках и яичниках, обуславливает андрогенитальный синдром, поликистоз яичников, гиперандрогению смешанного генеза. Гиперандрогения надпочечникового происхождения выявляется у 30% женщин с невынашиванием беременности, гиперандрогения яичникового генеза — у 12,1%, смешанного генеза — у 7,9%.

По данным ряда авторов, при гиперандрогении любого генеза наиболее часто прерывание беременности наступает в I триместре по типу неразвивающейся беременности или анэмбрионии. В более поздние сроки — 24–26, 28–32 нед — возможно развитие тяжелой плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития, в отдельных случаях приводящей к антенатальной гибели плода.

Гормоны ЩЖ также играют определенную роль в развитии беременности. Поэтому нарушение ее функции (как повышение, так и снижение) может существенно влиять на течение беременности. Системные эндокринные нарушения в организме женщины, такие как СД и дисфункция ЩЖ, безусловно, связаны с проблемой невынашивания беременности. Однако при адекватной терапии СД и дисфункция ЩЖ не являются факторами риска привычного невынашивания беременности. Обследование на заболевания ЩЖ и скрытый СД (выявляемый при проведении теста на толерантность к глюкозе) не может быть рекомендовано как рутинный метод обследования женщин, у которых отсутствуют симптомы указанных эндокринопатий.

ПРИЧИНЫ ТРОМБОФИЛИИ

Склонность к более активному свертыванию крови (тромбофилия) — одна из важных причин привычного невынашивания беременности. С целью диагностики тромбофилии проводят ряд исследований (гемостазиограмма, определение уровня Д-димера, тест на определение волчаночного антикоагулянта, оценка уровня гомоцистеина, определение уровня аутоантител).

По данным литературы, аутоиммунные состояния могут играть роль в 10% случаев привычного невынашивания [2, 4, 9, 12, 17, 22, 24, 26].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунная дисфункция, связанная с невынашиванием беременности. Фосфолипиды — основные компоненты клеточных мембран, в том числе клеток плаценты. Антитела к фосфолипидам — это разнообразная группа иммуноглобулинов, взаимодействующих со многими фосфолипидами клеточной мембраны. Они способны повреждать клетки эндотелия и мембрану тромбоцитов, ингибировать синтез простагландинов [3, 10, 11]. В результате повышается адгезия тромбоцитов и происходит относительное увеличение уровня тромбоксана, что в целом повышает частоту тромбозов.

Частота встречаемости АФС у пациенток с привычным выкидышем — 27–42%, причем в отсутствие лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 90–95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам [7, 15, 16, 19]. Микротромбозы в сосудах формирующегося хориона нарушают его функцию, что заканчивается гибелью эмбриона.

Антитела к кардиолипину в средних или высоких титрах тоже оказывают негативное влияние на исход беременности. Антитела к ДНК подразделяют на 2 группы: антитела к нативной двуспиральной ДНК и антитела, распознающие также односпиральную ДНК. Повышенные титры аутоантител к ДНК могут вызывать воспалительные изменения в плаценте и запускать реакцию отторжения плода. β_2 -гликопротеин-I ингибирует внутренний путь свертывания крови, является кофактором для аутоантител к кардиолипину. Кроме того, β_2 -гликопротеин-I — первичный антиген для антифосфолипидных антител. Присутствие антител к β_2 -гликопротеину-I может быть связано с развитием артериального и венозного тромбозов, венозной тромбоземболии, тромбоцитопении и невынашивания беременности. Известно, что развитие аутоиммунного тиреоидита может иметь связь с аутоиммунным ответом на тиреоглобулин, являющийся транспортным белком, переправляющим гормоны ЩЖ в кровь. На следующем этапе заболевания могут поражаться митохондрии клеток ЩЖ, что сопровождается появлением антител к тиреоидной пероксидазе, а иногда и к микросомальному тиреоидному антигену. Далее в аутоиммунный процесс включаются CD56+ NK-клетки и V1-клетки (CD19+). Считается, что именно повышение уровня CD56+ и V1-клеток представляет собой решающий фактор запуска реакций отторжения беременности при аутоиммунных процессах ЩЖ.

Таким образом, рутинными тестами для скрининга женщин с привычным невынашиванием беременности с целью определения наличия АФС являются:

- один из коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время) для выявления активации протромбин-активаторного комплекса;
- определение антител к кардиолипину (положительны у 2–3% людей в популяции и у 7–45% женщин с привычным невынашиванием беременности);
- определение волчаночного антикоагулянта (положительны у 1–2% в популяции и у 10% женщин с привычным невынашиванием беременности).

Волчаночный антикоагулянт является ингибитором противосвертывающей системы крови. Он повышает свертывающую активность системы гемостаза, что неблагоприятно влияет на процесс имплантации зародыша, течение всей беременности, развитие плода.

Уровень Д-димера — высокоспецифичный и чувствительный маркер тромбообразования. При его нормальном уровне с точностью 98% исключены состояния, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием.

Гомоцистеин является продуктом метаболизма метионина — одной из 8 незаменимых аминокислот организма, который в норме не накапливается в нем. Гомоцистеин оказывает выраженное токсическое действие на клетку. Циркулируя в крови, он повреждает сосуды, повышая тем самым свертываемость крови и образование

микротромбов в сосудах (одна из причин невынашивания беременности). Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты. Для диагностики гипергомоцистеинемии определяют уровень гомоцистеина в крови.

Комплексная терапия кортикостероидами, антикоагулянтами и антиагрегантами приводит к желаемому результату. Однако есть категория больных, резистентных к лекарственной терапии, что диктует необходимость их более расширенного обследования с последующей предгравидарной подготовкой.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ

Доказано неблагоприятное влияние на течение беременности персистирующей патогенной и условно-патогенной флоры типа хламидий, уреаплазмы, микоплазмы, вируса простого герпеса, цитомегаловируса (ЦМВ), токсоплазмы и др. [3, 4, 6, 20]. Инфекционные заболевания беременных неблагоприятно влияют на плод вследствие или непосредственного воздействия на него возбудителя (вызывая первичную фетопатию) или поражения плаценты (плацентарная недостаточность и вторичная фетопатия) [1, 3, 5, 21, 23]. Вирусные заболевания могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам, порокам развития плода, внутриутробной инфекции, проявляющейся в постнатальном периоде. По некоторым данным, в анамнезе 62,5% беременных с привычным невынашиванием зафиксировано наличие специфических антител к ЦМВ [4, 7, 9, 25].

Подобранная индивидуально антибактериальная терапия помогает нормализовать иммунологические процессы в эндометрии, создать благоприятные условия для последующей имплантации и предотвратить инфекционное поражение эмбриона.

Однако есть мнение о недостаточной ясности роли инфекционного фактора в структуре причин невынашивания беременности. Чтобы инфекционный агент был принят как причина именно привычного невынашивания, он должен обладать способностью к персистенции в генитальном тракте женщины без явных проявлений или вызывать минимальные симптомы. По некоторым данным, повышение частоты преждевременного прерывания беременности во II и III триместрах связано с бактериальным вагинозом, но эта закономерность для самопроизвольного аборта I триместра не обнаружена [7, 10, 13, 19]. По другим сообщениям, лечение бактериального вагиноза во время беременности метронидазолом снижает риск преждевременных родов, но такая терапия эффективна только у пациенток, у которых в прошлом были преждевременные роды.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ

Как минимум 50% диагностированных беременностей, самопроизвольно прерывающихся в I триместре, сочетаются с хромосомными мутациями [3, 11, 21]. При более позднем прерывании беременности встречаемость хромосомных мутаций тоже повышена (более 30% во II триместре и около 5% – в III).

Хромосомные аномалии часто обнаруживают при спорадических выкидышах и гораздо реже – при привычных. Общая частота встречаемости хромосомных

мутаций при привычном невынашивании невысока – около 5%. Такого же мнения придерживаются и другие ученые, по данным которых доля генетических нарушений в структуре причин привычного невынашивания относительно мала – 3–6% у женщин с 3 и более выкидышами в анамнезе [9, 14, 19]. Вероятно, это объясняется случайностью мутаций и возможностью повторения в редких случаях (например, аномалии в родительских клетках-предшественницах гамет). Так, триплоидия из-за нерасхождения хромосом при сперматогенезе приводит к полному или частичному пузырному заносу с пролиферацией трофобласта; трисомия, X-моносомия, триплоидия из-за нерасхождения при овогенезе – к выкидышу с повреждением трофобласта.

При повторной неразвивающейся беременности измененный хромосомный набор эмбриона может быть обусловлен аномальным кариотипом родителей, встречающимся у 7% супружеских пар. В таких случаях необходимо обращать внимание на особенности семейного анамнеза – наличие в семье врожденных аномалий, детей с задержкой умственного развития, родственников с бесплодием и невынашиванием беременности неясного генеза, случаев перинатальной смертности. Целесообразно у пар с 2 и более выкидышами (особенно при отсутствии здоровых детей) проводить тщательный сбор семейного анамнеза, исследование кариотипа супругов.

АЛЛОИМУННЫЕ ПРИЧИНЫ

Каждый человек обладает индивидуальным набором HLA-антигенов. Короткое плечо 6-й хромосомы человека содержит группу генов, известных как главный комплекс гистосовместимости (ГКГС; англ.: major histocompatibility complex – MHC). Другое наименование этой группы – гены HLA, поскольку именно они кодируют выработку в организме специфических белков – человеческих лейкоцитарных антигенов (англ.: human leucocyte antigens – HLA).

Выделяют 2 класса антигенов HLA. Антигены класса I присутствуют на поверхности всех клеток, антигены класса II – на поверхности клеток, участвующих в иммунологических реакциях (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки).

Аллоантигенами являются любые антигены другого индивида. Плацента и эмбрион также наполовину состоят из отцовского, чужого генетического материала. Некоторые исследователи предполагают, что идиопатическое привычное невынашивание связано с аллоиммунными механизмами [3, 5, 12, 15, 18, 26]. Существуют данные, исходя из которых полное несовпадение HLA-генотипов благоприятно для развития беременности. У супружеских пар, имеющих общие аллели системы HLA класса II, риск невынашивания беременности достоверно больше, чем у пар, не имеющих идентичных аллелей по HLA. Большое число совпадающих у супругов антигенов HLA приводит к тому, что организм матери не распознает эмбрион как плод, а воспринимает его как измененную (мутированную, раковую) клетку собственного организма, против которой начинает работать иммунная система. Исследования на мышах показали, что эмбрионы, отличающиеся от матерей по антигенам ГКГС, имеют больше шансов на выживание, чем эмбрио-

ны с бóльшим соответствием по этим антигенам [6, 11, 12, 23, 24].

Ребенок является наполовину чужеродным для организма матери. Эта чужеродность — нормальное физиологическое явление, запускающее иммунологические реакции, направленные на сохранение беременности. Формируется клон иммунных клеток, вырабатывающий специальные «защитные» (блокирующие) антитела. Несовместимость супругов по HLA-антигенам и отличие зародыша от материнского организма — важный момент, необходимый для сохранения и вынашивания беременности [10, 12, 14, 18, 22].

Таким образом, только адекватное обследование и выявление причин невынашивания беременности в каждом конкретном случае позволит разработать оптимальные методы профилактики и рациональной подготовки супружеских пар, имеющих репродуктивные потери в анамнезе, к последующей беременности и добиться успешного ее завершения.

Литература

- Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Русск. мед. журн. — 2003; 1 (11): 3–6.
- Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: дисс. ... канд. мед. наук — М., 2005. — С. 151.
- Бескоровая Т.С., Полтавец Н.В., Близнец Е.А. и др. Роль антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости в привычном невынашивании беременности // Пробл. репродукции. — 2006; 2: 46–54.
- Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: дисс. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2004. — С. 151.
- Левкович М.А. Значение иммунологических маркеров у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и инфекцией для прогнозирования перинатального поражения ЦНС новорожденного // Мед. иммунология. — 2006; 8 (2–3): 313–314.
- Левкович М.А. Иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности // Аллергология и иммунология. — 2009; 10 (2): 247.
- Левкович М.А., Орлов В.И., Дударева М.В. Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза // Росс. аллергологич. журн. — 2008; 1 (1): 153–154.
- Радзинский В.Е., Милованова А.П., Ордынец И.М. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. — М., 2004. — С. 158.
- Christiansen O., Nielsen H., Kolte A. Current state of a problem habitual noncarrying of pregnancy // Semin. Fetal. Neonatal. Med. — 2006; 11 (5): 302–308.
- Clarc D. Immunological tests in an estimation of reproductive frustration: the literature review // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004; 51: 7–15.
- Clark D., Chaouat G. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo // AJRI. — 2005; 53:13–20.
- Clark D., Wong K., Banwatt D. et al. CD200-dependent and nonCD200-dependant pathways of NK cell suppression by human IVIG // J. Assist. Reprod. Genet. — 2008; 25 (2–3): 67–72.
- Clark D., Chaouat G. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo // AJRI. — 2005; 53: 13–20.
- Di Nisio M., Peters L., Middeldorp S. The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007; 2: 25–32.
- Di Simone N., Ippolito S., Meroni P. et al. System for predicting spontaneous preterm birth // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007; 25 (2): 27.
- Dodd J., Flenady V. et al. Neonatal bilirubin production after preterm labor tocolysis with nifedipine // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007; 2: 56–61.
- Empson M., Lassere M. et al. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006; 3: 123–127.
- Gondek D, Lu L., Quezada S. et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B dependent, perforin-independent mechanism // J. Immunol. — 2005; 174: 1783–1786.
- Gorczyński R., Chen Z., Clark D. et al. Structural and functional heterogeneity in the CD200R family of immunoregulatory molecules at the fetomaternal interface // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004; 52: 147–163.
- Gutierrez G., Gentile T., Miranda S. et al. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy // Chem. Immunol. Allergy. — 2005; 89: 158–68.
- Nardo L., Sallam H.N. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy // Reprod. Biomed. Online. — 2006; 13 (1): 47–57.
- Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance // Semin. Immunopathol. — 2007; 29 (2): 115–122.
- Saygili-Yilmaz E., Yildiz S., Erman-Akar M. et al. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty // Gynecol. Obstet. — 2003; 268 (4): 289–292.
- Stiker R., Winger E. Update on treatment of immunologic abortion with lowdose intravenous immunoglobulin // Am. J. Reprod. Immunol. — 2005; 54 (6): 390–396.
- Takeshit T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of past? // J. Nippon. Med. Sch. — 2004; 71 (5): 308–313.
- The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H. // J. Hum. Genet. — 2009; 54 (1): 15–39.

ETIOPATHOGENETIC CAUSES OF RECURRENT MISCARRIAGE

D. Airapetov, Candidate of Medical Sciences

Russian Peoples' Friendship University, Moscow

Miscarriage is a common problem. Pregnancy is interrupted by spontaneous abortion in every 5 women. The rate of miscarriage does not tend to decrease. In addition to anatomic, endocrine, infectious, genetic, or thrombophilic abnormalities, the main causes of embryonic death include immune ones that may result in (sporadic or recurrent) abortions. Only adequate examination and detection of all causes of miscarriage will be able to develop pathogenetically sound methods for preparing married couples for future pregnancy and achieving its successful completion.

Key words: homocysteine, autoantibodies, thrombophilia.