

---

## ФАКТОРЫ РИСКА РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.Б. Рудакова, Ю.И. Тирская, О.Н. Перфильева

Омская Государственная медицинская Академия  
Кафедра акушерства и гинекологии № 2  
ул. Ленина, 12, Омск, Россия, 644043

В статье уделено внимание наиболее значимым факторам, оказывающим влияние на ранние потери беременности. Произведена оценка влияния нарушения продукции аутоантител на вероятность имплантации и течение беременности. Рассмотрена роль нарушений системы гемостаза при ранних потерях беременности. Проанализирована распространенность врожденных гематогенных тромбофилий, циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), гипергомоцистеинемии. Проведен анализ данных коагулограмм, агрегатограмм при коррекции нарушений в системе гемостаза.

**Ключевые слова:** ранние потери беременности; аутоантитела; врожденные тромбофилии.

В рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) дает возможность миллионам супружеских пар испытать счастье отцовства и материнства. Ключевым моментом ВРТ является перенос эмбрионов (ПЭ) с последующей имплантацией бластоцисты. Преэмбрионические и ранние эмбрионические потери связаны с дефектами имплантации плодного яйца, которая представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а сложный многофакторный механизм взаимодействия между бластоцистой и эндометрием, для которого необходима гормональная стимуляция, определенная зрелость эндометрия и адекватная перестройка иммунной системы.

К концу XX века была экспериментально доказана важность адекватной перестройки иммунной системы (активность плацентарных НК-клеток, соотношение Th1/Th2-лимфоцитов, уровней продукции многих лимфокинов и т.д.) для нормального течения беременности и развития эмбриона. В этом ряду стоят и эмбриотропные аутоантитела (э-АТ) класса Ig G, синтезируемые в организме матери и трансплацентарно поступающие к плоду посредством рецепторопосредованного энергозависимого транспорта [3]. Важно отметить, что к эмбриотропным могут относиться только антитела класса IgG, так как IgM, IgA, антитела других классов не способны проникать через плацентарный барьер [4].

Аутоиммунитет – зеркальное отражение толерантности, указывает на потерю организмом невосприимчивости к собственным антигенам [5]. По

данным О.Ф. Серовой избыточная продукция и недостаток эмбриотропных АТ (э-АТ) негативно сказываются на развитии эмбриона и плода и с повышенной частотой приводят к внутриутробной гибели плода или порокам развития.

Различные виды ауто-АТ постоянно циркулируют в кровотоке. По данным А.Б. Полетаева (2008), целесообразно выделить два подкласса ауто-АТ:

– 1-й подкласс – эмбриоцидные АТ, которые связаны с регуляцией эмбриогенеза и способны нанести вред развивающемуся эмбриону и плоду. Например, АТ к фосфолипидам, АТ к ДНК, АТ к ХГЧ и др.;

– 2-й подкласс – данные АТ можно определить как естественные регуляторные АТ, которые способны регулировать механизм эмбриогенеза, эти АТ могут быть индукторами АТ – зависимого апоптоза, выступать в качестве индукторов митотической активности определенных популяций эмбриональных клеток.

Нарушение продукции и поступления регуляторных АТ к плоду при избытке эмбриоцидных АТ может привести к нарушению развития эмбриона [3; 6; 7]. Непосредственной причиной изменений в содержании э-АТ чаще всего являются острая или хроническая, персистирующая бактериальная и вирусная инфекция матери. Реже причинами могут быть эндокринная патология матери, приводящая к изменениям активности определенной популяции иммуноцитов, системные нарушения иммунитета в виде генерализованных аутоиммунных процессов или иммунодефицитов.

В большинстве случаев аномальное изменение содержания регуляторных э-АТ оказываются транзиторными и быстро компенсируются посредством механизмов регуляции уровней их синтеза. Такие кратковременные изменения не успевают нанести заметного вреда эмбриону.

На начальном, аваскулярном, этапе имплантации, который является наиболее уязвимым к действию неблагоприятных факторов (инфекционные агенты, токсины, антитела и др.), важна полноценность системы гемостаза. В условиях наличия тромбофилий (как наследственных, так и приобретенных) и вызванных ими гипофибринолиза, происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом имеет место и циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), то это усугубляет ситуацию еще и тем, что сами антитела могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию [1].

Во всех случаях отсутствия или неполноценности имплантации с дальнейшей потерей беременности имеет значение сочетанное действие различных неблагоприятных факторов, но есть необходимость выделения основных причин несостоятельности nidации плодного яйца, приводящих к ран-

ним потерям беременности и неудачам ЭКО. Задачей исследования явилось детальное изучение данных патологических изменений, методов их диагностики, лечения, контроля его эффективности.

**Материалы и методы исследования.** Был проведен анализ показателей комплексного клиничко-лабораторного, ультразвукового исследования, иммунологических, гемостазиологических, молекулярно-биологических, цитологических и гистологических методов и результатов «ЭЛИ-П-Комплекса» у 50 пациенток с нарушением имеющие преэмбрионические и ранние эмбрионические потери после проведенных циклов ЭКО, которые были разделены на две группы. 1-я группа – 24 женщин с эмбрионическими потерями и 2-я группа – 26 женщин с неудачными попытками ЭКО (преэмбрионические потери).

Полученные данные в работе были обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с использованием программ Microsoft Excel и Statistika 0,6. Учитывая малый объем выборок, использовали непараметрические методы анализа. Сравнение количественных показателей проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмена и Гамма.

«ЭЛИ-Тест» (сокращение от ELYSA – Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay), основан на твердофазном иммуноферментном анализе и позволяют выявить аномалии в сывороточном содержании маркерных ауто-АТ класса Ig G определенной антигенной специфичности. В результате выполнения исследования определяются аномалии сывороточной иммунореактивности, которая отражает сдвиги в продукции определенных ауто-АТ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Возраст пациенток колебался от 26 до 34 лет – средний возраст пациенток составил  $28,1 \pm 4,2$  в группе с эмбрионическими потерями и  $30,5 \pm 3,7$  лет в группе с преэмбрионическими потерями ( $p = 0,15$ ).

Группы обследованных женщин были сопоставимы по наличию гинекологической и соматической патологии.

Общая активность иммунной системы определяется содержанием в сыворотке крови ауто-АТ, таких как АТ к двуспиральной ДНК, к  $\beta$ 2-гликопротеину, Fc-фрагментам иммуноглобулинов. Данные ауто-АТ синтезируются в организме каждого здорового человека, участвуют в процессе апоптоза клеток и их уровень поддерживается в определенных диапазонах. При любых инфекционно-воспалительных и аутоиммунных процессах их продукция может резко возрасть.

Подъем содержания ауто-АТ к Fc-фрагментам иммуноглобулинов возможно считается компенсаторной реакцией иммунной системы, ограничивая любой активный воспалительный процесс. Таким образом, повышение продукции данных АТ может являться признаком воспаления.

В первой группе установлена корреляционная связь высокой степени между уровнем АТ к Fc-фрагменту Ig G (ревмофактору) и наличием цервицита ( $G = 1,0$ ;  $p < 0,019$ ); между уровнями АТ к ревмофактору и S100-p ( $R = -0,85$ ;  $p < 0,0005$ ); уровнем АТ к S100-p и наличием цервицита ( $G = 1,0$ ;  $p < 0,018$ ).

Плацентарная изоформа белка S100-p является регулятором программируемой гибели клеток эмбриона и плода, участвует в регуляции и направленной топической миграции нейробластов на формирование нервной системы. При этом избыток и недостаток продукции и трансплацентарного поступления ауто-АТ к белку S100-p может вести к гибели эмбриона и плода или сопровождаться пороками развития. Патологический подъем к белкам S100-p могут вызывать многие варианты вирусов папилломы (по механизмам молекулярной мимикрии). Подъем продукции и сывороточного содержания данных ауто-АТ повышает риск остановки развития беременности и возникновения патологии нервной системы плода.

Количественные данные сывороточного уровня ауто-АТ к Fc-фрагменту (ревмофактору) представлены как Me (Q1;Q2) – в первой группе -3,0 (-13,5; 7,5) и во второй группе -1,0 (-6,0; 5,0); ауто-АТ к белку S100-p в первой и второй группах -18,5 (-23,0; -7,5) и -4,0 (-10,0; -1,0) соответственно.

Стойкий подъем сывороточного содержания ауто-АТ к фосфолипидсвязывающему  $\beta 2$ -гликопротеину, который является маркером формирующегося или уже сформированного антифосфолипидного синдрома. При этом повышение данных ауто-АТ может быть индуцировано активным инфекционным процессом и антифосфолипидный синдром может формироваться как вторичное патологическое состояние. Количественные данные сывороточного уровня ауто-АТ к фосфолипидсвязывающему  $\beta 2$ -гликопротеину в первой группе -15,0(4,5; 37,5) и во второй группе -5,0(-7,0; 18,0).

Повышение продукции ауто-АТ к антигену ANCA является маркерным признаком воспаления интимы сосудов и так же часто сопровождается повышенной склонностью к тромбообразованию и облитерации сосудов. Установлена корреляционная связь между уровнями АТ к ANCA и эмбрионическими потерями ( $G = -0,86$ ;  $p < 0,045$ ) в первой группе; средним индивидуальным уровнем иммунореактивности организма женщины ( $R = -0,65$ ;  $p < 0,023$ ). Уровень ауто-АТ к антигену ANCA в первой группе составил -8,0 (-19,5; 6,0) и во второй группе -9,0 (-26,0; -1,0).

Избыток ауто-АТ к ХГЧ – маркерный признак анти-ХГЧ синдрома – часто является причиной функциональной недостаточности данного гормона, что сопровождается нарушениями nidации плодного яйца и формирования плаценты. Уровень сывороточных АТ к ХГЧ коррелирует с наличием мутации метилентетрагидрофолатредуктазы в первой группе ( $G = -0,86$ ;  $p < 0,045$ ); с уровнем ауто-АТ к Spr-06 ( $R = 0,66$ ;  $p < 0,18$ ). Количественные данные сывороточного уровня ауто-АТ к ХГЧ в первой и второй группах -2,5 (-14,5; 2,5) и -7,0 (-15,0; 1,0); ауто-АТ к Spr-06 -4,0 (-12,5; 19,5) и 1,0 (-11,0; 10,0) соответственно.

Оценка сывороточного содержания ауто-АТ к антигенам мембран тромбоцитов ТгМ-03 помогает выявить аутоиммунные тромбоцитопатии, способные вызывать как гиперкоагуляционные, так и гипокоагуляционные состояния. Повышение продукции может привести к двум противоположным изменениям – лизису или агрегации тромбоцитов, непосредственно зависящее от активности системы комплемента. Корреляция отмечена в первой группе между уровнем АТ к ТгМ-03 и полимофизмом тромбоцитарного рецептора фибриногена ( $G = -1,0$ ;  $p < 0,019$ ); наличием анэмбрионии в анамнезе и мутацией фактора V Лейдена ( $G = 1,0$ ;  $p < 0,0002$ ); анэмбрионией и наличием ВЭБ ( $G = 1,0$ ;  $p < 0,0002$ ). Количество сывороточного содержания ауто-АТ к ТгМ-03 3,5 (-8,0; 9,0) в первой группе и 10,0 (4,0; 17,0) во второй группе.

Установлена корреляционная связь средней степени между второй группой и уровнем АТ к S100-p ( $G = 0,4$ ;  $p < 0,048$ ) и уровнем АТ к ТгМ-03 ( $G = 0,44$ ;  $p < 0,028$ ). Примерно у половины носителей ВПЧ наблюдается избирательное повышение продукции антител к белкам группы S100, это связано с феноменом молекулярной мимикрии, то есть наличием общих фрагментов у белков S100 и антигенов ВПЧ [2–4]. Беременность у женщин, инфицированных ВПЧ, может сопровождаться нарушениями развития нервной трубки плода, что способствует увеличению частоты встречаемости неврологических нарушений у детей, рожденных от инфицированных матерей [4; 8].

Подъем содержания ауто-АТ к ДНК является указанием на интенсивность процессов апоптоза клеток организма, обусловленных активностью вирусной и/или бактериальной инфекции. Во второй группе установлены сильные корреляционные связи между уровнем АТ к ДНК и наличием хронического эндометрита ( $G = -1,0$ ;  $p < 0,033$ ), наличием ВПЧ и цервицита ( $G = -1,0$ ,  $p < 0,023$ ). Уровень ауто-АТ к ДНК в сыворотке крови у пациентов первой группы равен -15,0 (-20,0; -10,0), у пациентов второй группы -2,0 (-18,0; 3,0).

Исследование позволяет оценить сывороточное содержание ауто-АТ к тиреоглобулину и рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ). Стойкое повышение уровня данных ауто-АТ является характерным признаком тиреоидитов аутоиммунного, инфекционного, токсического или опухолевого генеза. Позволяют выявить имеющиеся или формирующиеся патологические изменения в щитовидной железе. Уровень данных ауто-АТ составил в первой и второй группе пациентов 15,0 (-3,0; 32,0) и 0 (-6,0; 11,0) соответственно.

Средний индивидуальный уровень иммунореактивности обследуемых первой группы составил -28,0 (-36,0; -23,5) и во второй группы – -28,0 (-36,0; -23,0).

Поликлональная иммуносупрессия (более чем в 90% случаев) может быть следствием длительного существования в организме женщины условно патогенной внутриклеточной инфекции вирусной и/или бактериальной природы [3].

В группе пациенток с эмбрионическими потерями был проведен анализ наличия приобретенных и наследственных тромбофилий: оценивалось состояние сосудисто-тромбоцитарного (спонтанная агрегация и с использованием индукторов) и коагуляционного звеньев гемостаза (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, РФМК, XII А-зависимый фибринолиз), наличие циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) и присутствие полиморфизма генов предрасположенности к нарушениям системы свертывания крови методом ПЦР (метилентетрагидрофолатредуктаза – MTHFR, полиморфизм 677 C- > T; фактор Лейдена – F5, полиморфизм 1691 G- > A; протромбин (F2), полиморфизм 20210 G- > A; ингибитор активатора плазминогена – PAI-1, полиморфизм 675 5G- > 4G).

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы.

У пациенток с ранними эмбрионическими потерями после проведенных циклов ЭКО, при анализе результатов сыровоточного содержания ауто-АТ, определяемых с помощью метода «ЭЛИ-П-Комплекса», выявлено более выраженные отклонения показателей ауто-АТ к ДНК, Fc-фрагменту иммуноглобулинов (ревмофактору), белкам S100-p, ауто-А к фосфолипидсвязывающему  $\beta$ 2-гликопротеину. Это может свидетельствовать о более выраженном характере инфекционно-воспалительных и аутоиммунных процессов, которые впоследствии могут являться индуктором формирования вторичного фосфолипидного синдрома. Повышение ауто-АТ к тироглобулину и рецепторам тиреотропного гормона в первой группе также может отражать повышение риска ранней потери беременности. Изменение содержания ауто-АТ к ХГЧ, может сопровождаться нарушением nidации плодного яйца и формированием плаценты, более выражено во второй группе, что может косвенно указывать на возможные презембрионические потери. Оценка сыровоточного содержания ауто-АТ к антигенам мембран тромбоцитов TgM-03 показала преобладание показателей во второй группе, что косвенно может определять наличие сопутствующих аутоиммунных тромбоцитопатий и изменение коагуляционных показателей крови у пациентов данной группы. Данный показатель косвенно помогает выявить нарушения репродуктивной функции, которые могут негативно повлиять на процесс гестации, формирование и функционирование фетоплацентарного комплекса, а так же может повысить риск потери беременности. Соотношение показателей ауто-АТ к антигену ANCA, являющегося маркерным признаком воспаления интимы сосудов и часто сопровождающееся повышенной склонностью к тромбообразованию и облитерации сосудов, в обеих группах одинаковы. Это может в одинаковой степени способствовать развитию осложнений в обеих группах.

Средний индивидуальный уровень иммунореактивности пациентов в обеих группах одинаково снижен, что также может указывать на длительность существования в организме женщины условно патогенной внутриклеточной инфекции вирусной и/или бактериальной природы.

Таким образом, длительные нарушения продукции – повышение и понижение – разных эмбриотропных ауто-АТ могут препятствовать физиологическому развитию беременности, вызывать нарушения в организме плода, лежать в основе неудач ЭКО и ПЭ, обуславливать анэмбрионию и являться причиной невынашивания беременности [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей. – М., 2008.
2. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н., Данилов А.Н., Полетаев А.Б. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска // Проблемы репродукции – 2008. – № 1. – С. 24–29.
3. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М., 2008.
4. Замалева Р.С., Нюхнин М.А., Полетаев А.Б. Аутоиммунные нарушения у женщин с отягощенным акушерским анамнезом как фактор риска неблагоприятных исходов беременности // Практическая медицина. – 2007. – Т. 1. – № 16. – С. 9–11.
5. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. – М., 2010.
6. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. – 2009.
7. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М., 2004.
8. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.

## HAZARD EARLY MISCARRIAGE

**E.B. Rudakova, Y.I. Tirskaya, O.N. Perfilyeva**

Department of Obstetrics & Gynecology № 2  
Omskaya state medical academy  
Lenin's Str., 12, Omsk, Russia, 644043

In this article attention is spared to the most meaningful factors, wich influence on the early miscarriage. The estimation of influence of abnormal changes auto-antibodies on probability of implantation and progressive pregnancy. The role of violations of the hemostasiological system is considered during the in vitro fertilization. Prevalence of innate thrombophilias, circulations of antiphospholipidies antibodies (AFA) hyperhomocistieinemia are analysed,. The analysis of these coagulograms is conducted, the analysis of agretogograms, when the correction of violations in the system of hemostasis is finished, is conctucted as well.

**Keywords:** early miscarriage, auto-antibodies; innate thrombophilias.