

Этиопатогенетические варианты спонтанного выкидыша

Н.А.Шецукова¹, Е.И.Боровкова¹, О.В.Большакова²

¹Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России; ²ГУЗ Городская клиническая больница №5 им. В.Г.Короленко Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Обзор литературы посвящен проблеме ранних потерь беременности, вопросам этиологии и патогенеза данного осложнения.

Ключевые слова: самопроизвольный выкидыш, невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, хромосомные аберрации, хронический эндометрит, имплантация.

Etiopathogenic options of spontaneous miscarriage

N.A.Shesbukova, E.I. Borovkova, O.V. Bolsbakova

Summary

The following review is devoted to the problem of early pregnancy loss, the etiology and pathogenesis of this complication.

Key words: spontaneous miscarriage, miscarriage, non-developing pregnancy, chromosomal aberrations, chronic endometritis, implantation.

Сведения об авторах

Шецукова Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: dr.Shesbukova@mail.ru

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: Katyunikitina@mail.ru

Большакова Олеся Викторовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд.-нием ГУЗ Городская клиническая больница №5 им. В.Г.Короленко Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: Olesya.bolsbakova.1974@mail.ru

Одно из главных направлений в решении проблемы охраны материнства и детства связано со снижением репродуктивных потерь – потерь беременности на протяжении всего срока гестации и после его завершения, учитывая причины, связанные с беременностью.

В мировой литературе репродуктивные потери объединяют термином «синдром потери плода» [1], который включает следующие нозологии:

- один самопроизвольный выкидыш и более при сроке беременности свыше 10 нед (включая неразвивающуюся беременность);
- мертворождение;
- неонатальную смертность как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза и/или плацентарной недостаточности;
- три самопроизвольных выкидыша и более на преэмбрионической или ранней эмбрионической стадии (когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины).

Самопроизвольное прерывание беременности – одна из составляющих репродуктивных потерь. Индивидуальные особенности ранних самопроизвольных выкидышей определяются взаимоотношениями основных этиопатогенетических факторов, лежащих в основе нарушения беременности. К их числу относятся: структурно-функциональная несостоятельность ворсин хориона, исходная неполноценность гравидарного желтого тела, развитие иммунных и воспалительных реакций эндометрия. Кроме того, выделяют идиопатическое прерывание беременности, развивающееся в случае, когда непосредственную причину выкидыша установить не удалось [2].

Д.Карр еще в 1965 г. установил, что главной причиной ранних самопроизвольных выкидышей является хромосомная патология зародыша. При наличии хромосомной патологии характерными являются разные нарушения развития эмбриона (множественные пороки развития, дегенеративные изменения, аплазия) вплоть до его полного отсутствия в сочетании с нарушением дифференцировки ворсин хориона [3].

Общая частота хромосомных аберраций в I триместре беременности составляет 80–90% [4, 5]. После 15 нед общий риск самопроизвольного выкидыша составляет 0,6% при условии нормального kariотипа у плода [6].

К хромосомным аномалиям, приводящим к гибели зародыша в первые недели беременности, относят: пустой зародышевый мешок вследствие аплазии или резорбции эмбриобласта, гипоплазию амниотической полости, аплазию и гипоплазию желточного мешка, аномалии развития бластоцисты и амниотической полости и др. Эмбриопатии чаще проявляются врожденными пороками, обычно в виде грубых нарушений развития эмбриона. Однако часть эмбриопатий также могут вызвать внутриутробную гибель эмбриона [7].

Нарушение имплантации

Несостоявшиеся беременности, обусловленные нарушением процесса имплантации, в ряде случаев связаны с нарушением продукции или рецепции основного гормона беременности – прогестерона. Прогестерон является стероидным гормоном из группы С21-стероидов. Прогестерон синтезируется в основном в желтом теле яичников и плаценте, небольшое его количество вырабатывается корой надпочечников. Образование прогестерона регулируется разными факторами, включая β-адренергические сигналы, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, человеческий хорионический гонадотропин (ХГТ), гонадотропин-рилизинг-гормон, дегидроэпиандростерон, эстрогены [8].

Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации и последующего развития беременности. Важной особенностью 5α- и 5β-метаболитов прогестерона является наличие не только антиандрогенного и антиоксидантного эффектов, но и токолитического. Токолитическое действие прогестерона осуществляется посредством: ингибиции связывания эндогенного окситоцина с рецепторами в матке (5β-прегнандиол); конкурентным связыванием с рецепторами миометрия и утеротониками (окситоцин, ацетилхолин, серотонин, простагландин E₂ – 5β-прегненолон); повышением β-адренергического ответа за счет снижения количества α-адренальных рецепторов в матке [8].

Достаточная функциональная активность желтого тела, имеющая место при нормальном уровне прогестерона, способствует также иммуномодулирующему эффекту посредством стимуляции выработки прогестерониндуцированного блокирующего фактора (progesterone-induced

blocking factor, PIBF), который способствует пролонгированию беременности и обеспечивает необходимые гемореологические взаимоотношения между матерью и эмбрионом/плодом [9].

Дефицит прогестерона приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, асинхронности работы яичников и эндометрия, нарушению секреции факторов роста, гликогена и цитокинов, неадекватному развитию плодного яйца, неполноценной имплантации и в итоге – к прерыванию беременности [10].

Кроме того, неполная или слабая инвазия цитотрофобласта в прилежащий эндометрий обуславливает нарушение васкуляризации, недоразвитие третичных ворсин, способствует уменьшению числа и объема гестационных изменений маточно-плацентарных артерий и снижению маточно-плацентарного кровообращения. Следствием этого может явиться смерть эмбриона и отслойка трофобласта [7, 10, 11]. Наиболее неблагоприятным является сочетанный вариант хромосомно-гормональной патологии, при котором беременность обычно завершается в первые 2–3 нед развития полным выкидышем [3].

Одной из причин самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки может явиться формирование неполноценного плодного яйца, которое не вырабатывает достаточное количество ХГТ, необходимого для стимуляции и поддержки желтого тела. Снижение потенциальных возможностей ХГТ во многих случаях ранней потери беременности обусловлено наличием мутации в гликопротеиновой части ХГТ [10].

Изменение секреции андрогенов, их метаболизма и связывания на периферии сопровождается выраженными нарушениями репродуктивной функции женщины и гормонального гемостаза. Высокий уровень андрогенов ингибирует фолликулостимулирующий гормон и образование рецепторов лютеинизирующего гормона, нарушает процессы ароматизации в эстрогены, останавливает развитие фолликула и, как следствие, приводит к ановуляции [10].

Решающую роль в имплантации играет не только абсолютное содержание стероидных гормонов, действующих на ткани-мишени органов репродуктивной системы, но и морфологическая структура эндометрия и его рецептивность, т.е. количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам [12]. В фертильном цикле и на этапах ранней беременности нормальное состояние эндометрия обеспечивает адекватное формирование маточно-плацентарной области и становление маточно-плацентарного кровотока.

Имплантации предшествуют определенные процессы, развивающиеся в эндометрии в секреторной фазе цикла, которые можно разделить на три фазы. Первая фаза характеризуется изменениями в покровных и железистых эпителиальных клетках эндометрия и увеличением экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону. Во вторую фазу появляются секретуемый бластоцистой ХГТ и другие белки ранней беременности, что вызывает дополнительные изменения в клетках эндометрия и формирование пиноподий. В железистом эпителии продуцируется гликоделин, оказывающий иммунный протекторный эффект и препятствующий отторжению беременности. Для третьей фазы характерны инвазия трофобласта и перестройка стромального компонента эндометрия, гладкомышечных клеток, эндотелия кровеносных сосудов. Заканчивается трансформация фибробластов в децидуальные клетки, которые начинают экспрессировать весь комплекс ростовых факторов, свойственных ранней беременности [13, 14].

Для успешного наступления имплантации развитие эндометрия должно быть синхронным развитию эмбриона [11]. Имплантация наступает только тогда, когда эндометрий, находящийся под определенным гормональным воздействием, вступает в фазу восприимчивости к имплантации бластоцисты – «окно имплантации». Важным показателем полноценности «окна имплантации» является состояние поверхностной ультраструктуры эндометрия – появление пиноподий. Их развитие находится под контролем

тех же гормональных механизмов, что и стероидная рецептивность эндометрия. Пиноподии на апикальной поверхности эпителия появляются в середине секреторной фазы менструального цикла и сохраняются в течение 48–72 ч. Этот процесс стимулируется прогестероном и ингибируется эстрогенами [14].

Роль интегринов

Важную роль в процессе взаимодействия эндометрия и трофобласта во время имплантации играют интегрины, выработку которых в клетках стимулирует гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF). Экспрессия интегриновых рецепторов $\alpha\upsilon\beta 1$ и $\alpha\upsilon\beta 3$ определяет полноту имплантации и «тканевое ремоделирование» в эндометрии. Пик выработки интегринов $\alpha\upsilon\beta 1$ и $\alpha\upsilon\beta 3$ четко совпадает с наличием развитых пиноподий. У пациенток с репродуктивными потерями имеет место aberrantная экспрессия интегринов и десинхронизация дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза, что приводит к дефекту имплантации [15].

Причины

Причины повреждения структуры и нарушения функции эндометрия можно разделить на две группы: анатомические изменения матки (удвоение матки, внутриматочная перегородка) и приобретенные (хронический эндометрит, наличие в анамнезе лечебно-диагностических внутриматочных вмешательств, синдром Ашермана) [12, 16].

Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов при хроническом эндометрите приводит к выраженным изменениям в структуре и функции эндометрия, вызывая нарушение нормальной циклической трансформации ткани (клинически может проявляться недостаточностью лютеиновой фазы), нарушение процессов имплантации и развития хориона и в конечном итоге – невынашивание беременности. Характерные для хронического эндометрита повреждение внеклеточного матрикса, активация процессов склерозирования, нарушение межклеточных взаимодействий и ангиоархитектоники ткани эндометрия, дисфункция стероидных рецепторов способствуют резкому снижению его рецептивности и невозможности полноценной имплантации и плацентации. Кроме того, хронический эндометрит, приводящий к нарушению рецепторного аппарата эндометрия, в том числе гормональных рецепций, и, как следствие, к гормональным и метаболическим сдвигам, лежит в основе развития ранней плацентарной недостаточности.

Среди приобретенных причин повреждения эндометрия особое значение имеют травмы матки (искусственное прерывание беременности, неразвивающаяся беременность и т.д.), которые в большинстве случаев приводят к хроническому воспалительному процессу в слизистой оболочке матки. Хронический эндометрит может быть следствием и перенесенного острого воспаления слизистой матки. Однако признаки последнего могут отсутствовать, и воспалительный процесс с самого начала протекает по типу хронического. Факторами риска развития хронического эндометрита являются инфекции нижних отделов половой системы женщины и любые инвазивные лечебные и диагностические внутриматочные вмешательства.

Хронический эндометрит представляет собой патологический процесс воспалительного генеза, сопровождающийся нарушением структуры и функции эндометрия, процессов пролиферации и циклической трансформации. Хронический воспалительный процесс слизистой оболочки матки способствует нарушению полноценной имплантации и плацентации развития хориона, что приводит к потере беременности. На Международном конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона, 2007) постановили ставить диагноз и лечить хронический эндометрит у всех женщин, перенесших хотя бы одну неразвивающуюся беременность.

Самопроизвольное прерывание беременности часто связано с неадекватным развитием иммунных реакций в ткани плаценты. Регуляция иммунного ответа осуществляется

преимущественно Т-хелперами (Th), или лимфоцитами CD4. Th 1-го типа (Th1) секретируют интерферон- γ , интерлейкин (ИЛ)-2, фактор некроза опухоли α и β (ФНО- α , ФНО- β). Th 2-го типа (Th2) продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, TNF- α [17].

Th2 влияют на гуморальное звено иммунитета и способствуют физиологическому пролонгированию беременности. Th1, напротив, стимулируют клеточное звено иммунитета, подавляют развитие эмбриона, а также пролиферацию и нормальное развитие трофобласта, тем самым приводя к потере беременности. Цитокины, вырабатываемые Th1, оказывают прямое повреждающее влияние на эмбрион и опосредованное – в зависимости от интенсивности их секреции и дифференцировки ткани мишени [18].

В эндометрии и децидуальной оболочке присутствует огромное количество клеток иммунной системы, способных секретировать цитокины. Условием нормальной имплантации и плацентации является нормальное их соотношение в децидуальной оболочке. Кроме того, под действием прогестерона лимфоцитами CD56+ в децидуальной оболочке и лимфоцитами периферической крови вырабатывается PIBF, который запускает каскад иммунологических процессов, ведущих к формированию иммунологической толерантности организма матери. Благодаря ему изменяется соотношение Th1/Th2 в сторону усиления продукции цитокинов Th2 и подавления секреции Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины. PIBF стимулирует также выработку асимметричных антител («маскирующих» антигены плода) и угнетает активность естественных киллеров (NK-клетки).

Прерывание беременности: основные механизмы

Нарушение и прекращение развития беременности могут происходить в результате переключения иммунного ответа, опосредованного Th2, на иммунный ответ, опосредованный Th1. В настоящее время рассматривают три основных механизма, приводящих к прерыванию беременности на ранних сроках [17].

1. Симметричные (цитотоксичные) антитела связываются с эмбриональными антигенами – FАВ-структурами. Далее происходит активация системы комплемента Fс-структурой антител, в результате развиваются цитотоксические и фагоцитарные клеточные реакции, и в итоге – разрушение эмбриона.
2. Клеточный ответ Th1 доминирует в противоположность эмбриопротективному ответу Th2-клеток. Th1-цитокины запускают систему коагуляции путем активации фермента прямой протромбиназы (fgl2), что приводит к образованию внутрисосудистых тромбов. Кровоток в сосудах эмбриона сначала снижается, а затем совсем прекращается («сосудистое отторжение»), беременность прерывается.
3. Высвобождение Th1-цитокинов, ФНО- α и ИЛ-2, превращает NK-клетки в лимфокин-активированные киллеры, которые повреждают эмбрион.

Иммунная система может приводить к потерям плода и через активацию NK-клеток и макрофагов. NK-клетки принимают непосредственное участие в лизисе трофобласта. Активация макрофагов способствует усилению продукции и секреции цитокинов, оказывающих действие на эффекторные клетки, в том числе NK-клетки. Цитокиновый каскад может быть запущен не только инфекционными агентами, но и другими причинами (дефицит прогестерона, гипоксия и др.).

Антифосфолипидный синдром

Наиболее достоверной иммунологической причиной привычного невынашивания беременности является антифосфолипидный синдром. Данная патология представляет собой аутоиммунный процесс образования антител к фосфолипидам мембран тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток нервной системы, приводящий к возникновению макро- и микротромбов с вовлечением сосудов разного ка-

ИПРОЖИН®

200 мг

НАТУРАЛЬНЫЙ МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

ВРТ*

Эндокринное
бесплодие

Профилактика
невынашивания
беременности



* вспомогательные репродуктивные технологии

 **ITALFARMACO**

Представительство АО «Италфармако»,
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 12.
Тел./факс: +7 (495) 933 14 58 / +7 (495) 626 56 58,
www.italfarmaco.ru

Информация для специалистов здравоохранения

либра и локализации. Антифосфолипидные антитела – волчаночный антикоагулянт и антикардиолипины иммуноглобулинов (Ig) классов M и G – присутствуют у 15% женщин с привычным невынашиванием беременности [1].

В I триместре беременности не исключена роль прямого повреждающего воздействия антифосфолипидных антител на ткань трофобласта с последующим самопроизвольным прерыванием беременности. Кроме того, антифосфолипидные антитела подавляют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, который синтезируется ворсинками хориона, и вызывают снижение образования сосудов и гипоплазию плаценты, что может явиться причиной неразвивающейся беременности. Могут иметь место и другие коагуляционные нарушения, однако их конечным результатом во время беременности будет сосудистая недостаточность в плацентарном русле [1, 16].

К другим аутоиммунным нарушениям, которые часто диагностируются у пациенток с привычным выкидышем, относят наличие анти tireоидных антител (аутоантитела к тиреоглобулину, пероксидазе щитовидной железы), антител к ДНК, β_2 -гликопротеину, а также антиядерных, сопровождающих и усиливающих проявления антифосфолипидного синдрома. В случае наличия анти tireоидных и антиядерных антител показано дальнейшее обследование для выявления аутоиммунного процесса и верификации диагноза.

Аллоиммунные факторы

К аллоиммунным факторам привычной потери беременности относят наличие антител к ХГТ (предупреждение связывания ХГТ с рецепторами желтого тела яичника, прямое повреждающее влияние на клетки эмбриона); наличие у супругов более трех HLA-антигенов; низкий уровень блокирующих факторов в крови матери; повышенное содержание NK-клеток в эндометрии и в крови матери; высокий уровень интерферона- γ , ИЛ-1, ИЛ-2 в крови матери [19].

Заключение

Таким образом, в ранние сроки беременности самой частой причиной самопроизвольного аборта является нарушение синхронности развития эмбриона и плаценты вследствие генетических и хромосомных aberrаций.

Другими факторами, способствующими самопроизвольному прерыванию беременности в I триместре, являются недостаточность первой волны инвазии цитотрофобласта, неадекватное кровоснабжение плодного яйца и, как следствие, первичная плацентарная недостаточность. К нарушению первой волны инвазии цитотрофобласта чаще приводят воспалительные процессы в эндометрии, недостаточная гормональная стимуляция со стороны эмбриона в результате генных мутаций и хромосомных аномалий, а

также тяжелые соматические, нейроэндокринные и аутоиммунные заболевания.

Литература

1. Макацария АД, Пшеничникова ЕБ и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. 2007.
2. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod* 2010; 25: 1123.
3. Глуховец БИ, Глуховец НГ. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. 1999.
4. Радзинский ВЕ, Димитрова ВИ, Майскова ИЮ. Неразвивающаяся беременность. 2009.
5. Wang X, Chen C, Wang L. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79: 577.
6. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 240.
7. Милованов АП. Патология системы мать–плацента–плод: руководство для врачей. 1999.
8. Schindler AE et al. *Maturitas* 2003; 46S1: S7–S16.
9. Farquharson RG, Jaumiaux E, Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005; 20: 3008.
10. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. 2010.
11. Сидорова И.С., Макаров И.О. Течение и ведение беременности по триместрам. 2007.
12. Сухих ГТ, Шуришалина АВ. Хронический эндометрит. 2010.
13. Garcia-Velasco JA, Nikas G et al. Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles. *Fertil Steril* 2001; 75 (6): 1231–3.
14. Stavreus-Evers A, Nikas G, Sablin L et al. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptor. *Fertil Steril* 2001; 76: 782–91.
15. Stavreus-Evers A, Aghajanova L, Brismar H et al. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Mol Hum Reprod* 2002; 8 (8): 765–9.
16. Krabbendam I, Dekker GA. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 127.
17. Johnson PM, Christmas SE, Vince GS. Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 2: 26–36.
18. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии. Под ред. ЧР Уитфилда. 2003.
19. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.Кайламыяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Савельевой. 2007.
20. Dominguez F, Pellicer A, Simon C. *Paracrine dialogue in implantation. Mol Cell Endocrinol* 2002; 186 (2): 175–81.

— * —