

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА

Н.М. Мамедалиева, Т.А. Сарымсакова, Г.В. Долгая

Рассматривается значимость полиморфизма генов предрасположенности к неразвивающейся беременности, исследования особенностей гемостаза, системного и локального иммунитета, метаболизма гомоцистеина, эндокринных факторов в патогенезе неразвивающейся беременности I триместра.

Ключевые слова: несостоявшийся выкидыш; гомоцистеин; фолатный обмен; иммунная реакция.

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности, частота которого составляет 10–25–30 % [1–6]. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion), т. е. гибель эмбриона или плода в раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки – неразвивающаяся беременность (НБ) [7]. Сегодня с появлением новых диагностических возможностей возрастает научный интерес к выяснению новых этиологических факторов и патогенетических механизмов НБ. В этом аспекте важное значение приобретают исследования прогностической значимости полиморфизма

генов предрасположенности к НБ, исследования особенностей гемостаза, системного и локального иммунитета, метаболизма гомоцистеина, эндокринных взаимодействий вне и в I триместре беременности, а так же определение их роли в патогенезе неразвивающейся беременности.

С этих позиции нами было проведено проспективное исследование 80 пациенток группы высокого риска по развитию НБ (основная группа), 30 из которых были вне беременности и 50 – в I триместре в сроках 5–12 недель беременности. Контрольную группу составили 60 пациенток с нормальной генеративной функцией (30 – небеременных и 30 в сроках 5–12 недель беременности).

Результаты проведенных нами исследований доказывают, что в прерывании беременности в ранние сроки ключевое значение имеет наличие полиморфизмов в генах фолатного обмена, которые приводят к нарушению метаболизма и накоплению гомоцистеина (ГЦ).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование пациенток, имеющих в анамнезе неразвивающиеся беременности в ранние сроки и ранние преембрионические потери, позволило определить клинико-диагностическую значимость полиморфизмов в генах фолатного обмена **MTHFR C677T**, **MTHFR A1298C**, **MTRR A66G**, **MTR A2756G** для риска возникновения неразвивающейся беременности I триместра.

В основной группе достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип (CC) – $26,5 \pm 4,4$ %, в то время как в контроле – $42,9 \pm 4,8$ %. Частота гомозигот по T аллелю (TT) в основной группе составила $29,4 \pm 4,5$ %, что превышало аналогичный показатель в контрольной группе – $4,8 \pm 2,1$ %.

В контрольной группе частота встречаемости благоприятного аллеля C гена **MTHFR** достоверно превалировала над частотой аллеля T ($69,0 \pm 3,2$ % и $31,0 \pm 3,2$ % соответственно).

Анализ частоты полиморфизма **A1298C** показал, что в основной группе достоверно реже встречался благоприятный генотип (AA) – $29,4 \pm 4,5$ %, тогда как в контроле – $47,6 \pm 4,9$ %. Частота гомозигот по C аллелю (CC) в основной группе составила $20,6 \pm 4,0$ %, что в два раза выше показателя в контрольной группе – $9,5 \pm 2,9$ %.

В контрольной группе частота встречаемости благоприятного аллеля A гена **MTHFR** превышала частоту аллеля C более чем в два раза ($69,0 \pm 3,2$ % и $31,0 \pm 3,2$ % соответственно).

Частота генотипов и аллелей по **A66G** полиморфизму гена **MTRR** показала, что в основной группе достоверно реже встречался благоприятный гомозиготный генотип (AA) – $46,1 \pm 4,9$ %, в то время как в контроле – $63,8 \pm 4,7$ %. Частота гомозигот по G аллелю (GG) в основной группе составила $18,6 \pm 3,9$ %, что более чем в три раза выше аналогичного показателя у здоровых женщин – $5,7 \pm 2,3$ %. Частота гетерозигот (AG) в группах обследуемых достоверных отличий не имела.

В контрольной группе частота встречаемости благоприятного аллеля A гена **MTRR** превалировала над частотой аллеля G почти в четыре раза ($79,0 \pm 2,8$ % и $21,0 \pm 2,8$ % соответственно).

Анализ частот генотипов и аллелей по **A2756G** полиморфизму гена **MTR** показал, что

в основной группе достоверно реже встречался благоприятный генотип (AA) – $35,3 \pm 4,7$ %, в то время как в контрольной группе – $65,7 \pm 4,6$ %. Частота гомозигот по G аллелю (GG) в основной группе составила $16,7 \pm 3,7$ %, что выше аналогичного показателя в контрольной группе более чем в три раза – $4,8 \pm 2,1$ %.

В контрольной группе частота встречаемости благоприятного аллеля A гена **MTR** более чем в четыре раза превышает частоту аллеля G ($80,5 \pm 2,7$ % и $19,5 \pm 2,7$ % соответственно).

Полученные результаты, несомненно, свидетельствуют о влиянии вышеперечисленных полиморфизмов на прерывание беременности по типу неразвивающейся в первом триместре, что вероятно обусловлено токсическим действием избыточного уровня гомоцистеина, концентрация которого повышается вследствие низкой активности вышеуказанных ферментов. Это также обусловлено действием гомоцистеина на свертывающую систему крови, что является одним из основных предрасполагающих факторов ранних репродуктивных потерь.

Исследование вне беременности уровня гомоцистеина в сыворотке крови у пациенток с неразвивающимися беременностями показало превышение его уровня в сравнении с контролем, однако достоверных различий не выявлено ($13,56 \pm 1,23$ мкмоль/л против $11,5 \pm 0,54$ мкмоль/л).

Определение данного показателя при беременности показало, что у беременных, входящих в группу высокого риска по развитию неразвивающейся беременности, уровень гомоцистеина в I триместре составил $18,25 \pm 1,76$ мкмоль/л, что достоверно выше показателей в контрольной группе – $10,4 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Это дает возможность предположить, что увеличение уровня гомоцистеина в I триместре беременности является одним из патогенетических звеньев прерывания беременности по типу неразвивающейся.

Зависимость уровня гомоцистеина от количества полиморфизмов в генах фолатного обмена подтверждается данными наших исследований. Так, у пациенток, носителей одного полиморфизма, концентрация гомоцистеина составила $9,7 \pm 0,4$ мкмоль/л, наличие полиморфных аллелей в двух генах фолатного обмена привело к достоверному повышению уровня гомоцистеина до $14,96 \pm 0,6$ мкмоль/л, а пациентки, у которых нарушение репродуктивной функции было обусловлено носительством полиморфных аллелей во всех генах, отвечающих за фолатный об-

мен, уровень гомоцистеина составил $24,3 \pm 1,4$ мкмоль/л.

Проведенные нами исследования пациенток группы высокого риска по развитию неразвивающейся беременности I триместра показали, что 36,3 % из них были носителями различных видов аутоантител, преобладающая роль из которых принадлежала антифосфолипидным антителам.

Экспрессия ингибина А вне беременности у пациенток основной группы была существенно ниже, по сравнению с его уровнем в контрольной группе, и составила $14,6 \pm 3,4$ и $30,8 \pm 5,6$ пг/мл соответственно. При исследовании в I триместре у пациенток группы высокого риска по неразвивающейся беременности показатель ингибина А составил $20,9 \pm 4,7$ пг/мл, тогда как его уровень в контрольной группе был достоверно выше $-39,1 \pm 5,4$ пг/мл.

Определение экспрессии активина А выявило, что показатель активина в основной группе вне беременности был снижен в три раза в сравнении с контрольной группой, соответственно $10,2 \pm 2,2$ нг/мл и $27,6 \pm 3,6$ нг/мл, исследование во время беременности показало также достоверные различия: уровень активина А в основной группе составил $20,9 \pm 2,6$ нг/мл, в контрольной $-43,8 \pm 4,7$ нг/мл.

При изучении параметров иммунной системы было обнаружено [8], что у пациенток группы риска по невынашиванию вне беременности формируются изменения иммунного статуса на системном уровне, выражающиеся в достоверном увеличении натуральных киллеров (СД16+), а также В-клеток – антителопродуцентов (СД19+), что не исключает развития аутоиммунизации гуморального и клеточного типа, а также увеличения маркера активации α -цепи рецептора ИЛ-2 (СД25+) и HLA-DR-маркера гистосовместимости II класса.

Изучение параметров локального иммунитета показало, что в эндометрии у пациенток основной группы выявлено достоверное ($p < 0,01$) снижение маркеров зрелых Т-лимфоцитов (СД3+), снижение количества СД8+, увеличение классических ЕК (СД16+). Количество СД56-позитивных клеток также значительно превышало аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,001$).

С наступлением беременности отмечено достоверное увеличение количества натуральных киллеров (СД16+), что подтверждает предположение о системных нарушениях регуляции функции иммунной системы при невынашивании беременности. Имеющееся достоверное

увеличение количества В-лимфоцитов клеток-антителопродуцентов (СД19+) подтверждает предположение о вкладе аутоиммунного компонента в генез невынашивания.

Таким образом, исходя из результатов исследований можно констатировать, что в основе неразвивающейся беременности I триместра лежит нарушение дифференцировки трофобласта, которое является следствием нарушения гемостаза, тромбофилических изменений, а также гипергомоцистеинемии у носительниц различных полиморфизмов в генах фолатного обмена. Вследствие аутоиммунных нарушений, аутосенсализации увеличивается количество В-лимфоцитов клеток-антителопродуцентов (СД19+), действие которых направлено против собственных тканей [9]. Высокая их концентрация в эндометрии и децидуальной ткани приводит к нарушению процессов имплантации. Недостаточность лютеиновой фазы, снижение уровня прогестерона приводят к повышению активности клеток СД16+ в крови и НК-клеток в эндометрии. Дисфункция желтого тела, сопровождающаяся снижением экспрессии ингибина, тромбофилические изменения, активация СД16+ и СД56+ в эндометрии вызывают нарушение дифференцировки трофобласта, его инвазии. Недостаточная инвазия трофобласта его неполноценность вследствие токсического воздействия СД56+ сопровождается снижением экспрессии активина, который во время инвазии трофобласта влияет на децидуализацию эндометрия, что также определяет прерывание беременности в I триместре по типу неразвивающейся.

Литература

1. Башмакова Н.В. Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности: клиника, диагностика, лечение / Н.В. Башмакова // Проблемы беременности. 2000. № 1. С. 52–59.
2. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза / Н.Г. Кошелева // Проблемы репродукции. 1997. № 3. С. 45–50.
3. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика и лечение / Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2002. 111 с.
4. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты в клинике невынашивания / В.М. Сидельникова // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 19. С. 817–819.
5. Сидельникова В.М. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Иммунология и иммунопатология системы

- мать – плод – новорожденный / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. М., 2001. 104 с.
6. *Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т.* Невынашивание беременности // Российский вестник акушерства и гинекологии. 1999. № 3. С. 37–44.
 7. *Джобава Э.М.* Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша / Э.М. Джобава, Ю.Э. Доброхотова, Т.Б. Очан, Г.Т. Сухих, Л.З. Файзуллин // Российский медицинский журнал. 2007. № 3. С. 10–12.
 8. *Айламазян Э.К.* Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э.К. Айламазян, О.В. Павлов, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. 2004. № 2. С. 9–11.
 9. *Венцовский Б.М.* Простагландины в системе мать – плацента – плод при фетоплацентарной недостаточности / Б.М. Венцовский, Г.Н. Резниченко, Ю.Г. Резниченко // Акушерство и гинекология. 1994. № 3. С. 48–50.