

# ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ПРИЧИНЫ  
ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ  
ЛЕЧЕНИЕ



Под редакцией  
**Говарда Дж.А. Карпа**

Перевод с английского  
под редакцией профессора,  
чл.-кор. РАН **В.Е. Радзинского**



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

# **ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

## **ПРИЧИНЫ ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ ЛЕЧЕНИЕ**

Под редакцией  
**Говарда Дж.А. Карпа**

Перевод с английского  
под редакцией профессора,  
чл.-кор. РАН **В.Е. Радзинского**



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2017

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке . . . . .	8
Предисловие к изданию на английском языке . . . . .	10
От редактора . . . . .	12
Участники издания . . . . .	13
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	18
<b>Глава 1.</b> Эпидемиология привычного невынашивания беременности . . . . .	21
<b>Глава 2.</b> Взаимодействие между эмбрионом и матерью на ранних сроках беременности: основа развития толерантности . . . . .	42
<b>Глава 3.</b> Генетика спонтанных абортс . . . . .	60
<b>Глава 4.</b> Обсуждение: требуется ли кариотипирование эмбриона при привычном невынашивании беременности? — Да . . . . .	79
<b>Глава 5.</b> Обсуждение: следует ли проводить кариотипирование эмбриона при привычном невынашивании беременности? — Нет . . . . .	86
<b>Глава 6.</b> Обсуждение: необходим ли предимплантационный генетический скрининг при привычном невынашивании беременности? — Да . . . . .	92
<b>Глава 7.</b> Обсуждение: следует ли проводить предимплантационный генетический скрининг или предимплантационную генетическую диагностику при привычном невынашивании беременности? — Нет . . . . .	97
<b>Глава 8.</b> Обсуждение: скрининг хромосомных aberrаций при привычном невынашивании беременности: достаточно неспецифических исследований . . . . .	106
<b>Глава 9.</b> Обсуждение: скрининг хромосомных aberrаций при привычном невынашивании беременности: неинвазивная пренатальная диагностика, цитогенетическое тестирование и ультразвуковое исследование применять необходимо . . . . .	115
<b>Глава 10.</b> Регулирует ли иммунная система матери ответ эмбриона на воздействие внешних токсинов? . . . . .	124
<b>Глава 11.</b> Структурные пороки развития плода: эмбриоскопия . . . . .	137
<b>Глава 12.</b> Ультразвуковое исследование при пороках развития плода . . . . .	154
<b>Глава 13.</b> Эндокринные нарушения при потере беременности . . . . .	168
<b>Глава 14.</b> Обсуждение: следует ли использовать терапию прогестероном? — Да . . . . .	184
<b>Глава 15.</b> Обсуждение: необходима ли терапия препаратами прогестерона? — Нет . . . . .	195
<b>Глава 16.</b> Обсуждение: прогестагены при привычном невынашивании беременности . . . . .	202

<b>Глава 17.</b> Обсуждение: необходимо ли применение хорионического гонадотропина человека? — Да . . . . .	209
<b>Глава 18.</b> Обсуждение: необходимо ли применение хорионического гонадотропина человека? — Нет . . . . .	216
<b>Глава 19.</b> Патифизиология антифосфолипидного синдрома . . . . .	224
<b>Глава 20.</b> Обследование при спонтанном аборте на фоне антифосфолипидного синдрома . . . . .	239
<b>Глава 21.</b> Ведение пациенток с антифосфолипидным синдромом во время беременности . . . . .	248
<b>Глава 22.</b> Дефекты факторов коагуляции, приводящие к привычному невынашиванию беременности . . . . .	258
<b>Глава 23.</b> Обсуждение: следует ли проводить тромбопрофилактику при наследственной тромбофилии и привычном невынашивании беременности? — Да . . . . .	277
<b>Глава 24.</b> Обсуждение: следует ли проводить тромбопрофилактику при наследственной тромбофилии и привычном невынашивании беременности? — Нет . . . . .	285
<b>Глава 25.</b> Может ли применение антитромботических препаратов предотвратить развитие привычного невынашивания беременности? . . . . .	290
<b>Глава 26.</b> Аномалии развития матки и привычное невынашивание беременности . . . . .	295
<b>Глава 27.</b> Иммунобиология привычного невынашивания беременности . . . . .	325
<b>Глава 28.</b> Обсуждение: следует ли применять лимфоцитоиммунотерапию? — Да . . . . .	347
<b>Глава 29.</b> Обсуждение: следует ли проводить иммунотерапию иммуноглобулином для внутривенного введения? — Да . . . . .	355
<b>Глава 30.</b> Обсуждение: следует ли использовать иммунотерапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором? — Да . . . . .	363
<b>Глава 31.</b> Обсуждение: необходимо ли применение иммунотерапии? — Нет . . . . .	368
<b>Глава 32.</b> Аутоиммунные нарушения и привычная потеря беременности . . . . .	375
<b>Глава 33.</b> Инфекции и привычное невынашивание беременности . . . . .	390
<b>Глава 34.</b> Роль мужского фактора в привычном невынашивании беременности и неудачной имплантации эмбриона . . . . .	417
<b>Глава 35.</b> Потери беременности во II триместре: роль серкляжа и пессариев . . . . .	434
<b>Глава 36.</b> Потеря беременности во II триместре и жизнеспособность плода . . . . .	450

---

<b>Глава 37.</b> Акушерские исходы после привычного невынашивания беременности . . . . .	470
<b>Глава 38.</b> Преодоление проблемы привычного невынашивания беременности: психологические механизмы . . . . .	485
<b>Глава 39.</b> Методологические проблемы оценки эффективности лечения привычного невынашивания беременности на основе данных доказательной медицины . . . . .	497
<b>Глава 40.</b> Протокол обследования при привычном невынашивании беременности . . . . .	519
<b>Глава 41.</b> Новый алгоритм обследования и лечения при привычном невынашивании беременности . . . . .	540
<b>Глава 42.</b> Третий участник процесса репродукции при привычном невынашивании беременности . . . . .	556
<b>Глава 43.</b> «Ускользящий плод»: привычное невынашивание беременности в традиционной китайской медицине . . . . .	568
<b>Глава 44.</b> Взгляд со стороны пациентки . . . . .	578
Заключение . . . . .	583
Предметный указатель . . . . .	585

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



В декабре 2015 г. вышла книга очень многих исследователей под редакцией известного мирового специалиста в области беременности ранних сроков Говарда Карпа. Это было второе издание, но именно оно стало бестселлером, с невиданной скоростью распространившись по всей Европе. Речь шла о ранних сроках беременности, потерях на этих ранних сроках, но главное в книге было заключено в ином — в контрверсионности подачи материала.

К настоящему времени мир не имеет стройной концепции возникновения потерь беременности, особенно повторных, привычного невынашивания. И, начиная с дефиниции, продолжаются дискуссии, какое невынашивание считать привычным, а какое спонтанным. В 2015 г. на перинатальном конгрессе в Берлине были представлены две точки зрения: европейская, согласно которой привычной потерей беременности, т.е. привычным невынашиванием, считалась каждая потерянная беременность после трех прерываний, а в России с советских времен сохранилось понимание привычного невынашивания как такого, что происходило после двух потерь беременности. Этот синдром стал чрезвычайно распространен во всем мире, а его наиболее частая форма — неразвивающаяся беременность — в 2006 г. Международной федерацией акушеров-гинекологов (ФИГО) была объявлена современной эпидемией. Становится понятно, что для полноценного обследования и составления представлений о характере невынашивания, вероятно, предпочтительнее отечественная терминология. Но окончательного решения вопрос дефиниции до сих пор не имеет. И так во всем. Традиционно построенные на нормальном клиническом модуле (эпидемиология, этиология, патогенез и т.д.), с первых строк в книге представлены минимум две точки зрения. Эпидемиология неясна, истинных показателей потерь беременности (и повторных, привычных, и первых-вторых) на самом деле никто в мире не знает. И ориентироваться можно лишь на те статистические данные, где большие цифры позволяют согласиться с той или иной позицией автора. Именно поэтому рост потерь за последнее десятилетие на 15–20% — это не столь существенно, главное, что установлена тенденция.

**Этиология.** Есть 8 или 9 предположительных причин, отчего же случается невынашивание. Эти причины различны как для спонтанного невынашивания первой, может быть, даже второй беременности, так и для привычных многократных самопроизвольных выкидышей. И уж вовсе в тупик заводит непонимание этиологии неразвивающейся беременности. Поскольку, будь она только у повторнобеременных, можно было бы думать о нарушении в эндометрии, гормонорецепции, пресловутом инфекционном факторе, но ведь нет — неразвивающаяся беременность зачастую случается у первобеременных. У якобы здоровых. И вот оказывается, что и тут существуют весьма существенные контраргументы всем восьми предполагаемым причинам, этиологическим факторам невынашивания, а также ряду генетических детерминант и иммунных факторов. То же относится к патогенезу, основные

механизмы которого до настоящего времени не установлены, но есть мощная рекомендация Международной федерации акушеров-гинекологов (ФИГО, *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*) 2006 г.

*Поставив диагноз «неразвивающаяся беременность», каждый врач должен поставить точку и написать «хронический эндометрит». Не потому, что в его основе лежал какой-то инфекционный фактор, который вызвал воспаление (это наиболее прямая, никуда не ведущая мысль в голове врача). Раз инфекция — значит, воспаление. Нет, далеко не всегда инфекция — это воспаление, и далеко не всегда воспаление — следствие инфекции. Все гораздо глубже. В данном случае речь идет об отторжении от слизистой оболочки матки некротизированных ворсинок хориона, что само по себе в асептических условиях сопровождается асептической воспалительной реакцией. Разумеется, это может быть инфекционно-воспалительный процесс, если его причиной стал инфекционный фактор, но это еще надо доказать.*

Один из наиболее значимых разделов книги, тот, что больше всего интересует практикующего врача, — это лечение. Традиционно получаемый всеми женщинами с истинным или мнимым угрожающим невынашиванием прогестерон, оказывается, имеет (как изложено в трех главах) сторонников, доказательную базу и хороший результат. Но уже в следующей главе читатель увидит, что приблизительно таково же количество коллег, имеющих убедительные данные о том, что прогестерон не влияет на результаты лечения, в какой бы форме и как бы его ни вводили. Вот такова эта чрезвычайно интересная, познавательная, со многими неожиданными заключениями, в частности по генетическим детерминантам, иммунному гомеостазу, книга, которая расширяет сферу познания теоретиков, а для практика имеет потрясающе важное значение при выборе рациональных схем обследования, прогнозирования дальнейшей фертильности и лечения привычного невынашивания.

**Профессор Виктор Евсеевич Радзинский — чл.-кор. РАН,  
заслуженный деятель науки РФ,  
д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов» Минобрнауки России**

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Дети — якоря, которые удерживают мать в жизни.

*Софокл. Федра*

Практически во всех религиях важность продления рода присуща самому сознанию человека. Ветхий и Новый Завет Библии указывают на трагическое положение бесплодной женщины, красноречиво описывая боль и агонию бездетности. Однако существуют гораздо более ранние записи, чем Библия, которые подтверждают, что рождение ребенка было основополагающим приоритетом во всех обществах, на протяжении всего периода времени существования человека. Символы рождения ребенка четко определяются в реликвиях доисторических времен. Древние цивилизации во всех частях света признавали, что существование человечества зависит от способности к продолжению рода. Приведенная выше цитата Софокла написана 2500 лет назад. Древние финикийцы и греки имели богов плодородия Астарту и Гермеса. Сегодня бесплодие Всемирной организацией здравоохранения и врачами во всем мире признано заболеванием. Привычное невынашивание беременности является одним из аспектов нарушения фертильности и определяется как «сирота» бесплодия, так как это состояние часто упускается из виду в большом количестве исследований и лечебных методов в репродуктологии. Привычная потеря беременности является гетерогенным состоянием, вызванным множеством причин и имеющим большое количество видов лечения. Это мультидисциплинарная проблема, включающая гинекологию, генетику, эндокринологию, иммунологию, педиатрию и внутренние болезни. Вне зависимости от причин и возможных методов лечения это состояние вызывает огромные психологические проблемы. Оба партнера могут чувствовать, что они не исполнили роль родителей. Пары разводятся с взаимными обвинениями, при этом каждый обвиняет партнера. Часто развивающаяся последующая беременность сопровождается страхом ее потери. Этот страх значительно возрастает, если причина потерь беременности остается неустановленной.

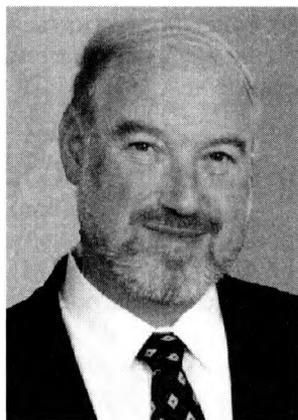
Второе издание книги будет с радостью принято многими исследователями и клиницистами, работающими с проблемой невынашивания беременности. Как и в первом издании, есть главы, освещающие основные научные направления, такие как генетика, роль цитокинов, механизм действия антифосфолипидных антител и взаимодействие между матерью и плодом. Подробно описаны основные достижения в области генетики, иммунологии, эндокринологии и механизмов тромбообразования. Комплексно изложены методология клинических исследований и применение доказательной медицины. Широко освещены проблемы потери беременности во II триместре и поздние акушерские осложнения, в том числе связанные с крайней степенью недоношенности новорожденного и возможными ее последствиями. Однако, как это неизбежно происходит в клинической практике, существует множество споров, которые ставят врача в затруднительное положение, прежде всего как помочь пациенту. Обсуждения и мнения в главах были тщательно обновлены, но, как и в первом издании, по-прежнему остается множество спорных вопросов. Появилась новая глава — о китайской медицине (глава 41), основанная на научных доказательствах, которые дают пищу для размышления.

Мы надеемся, что эта книга будет прочитана специалистами, работающими в клинике невынашивания беременности и в смежных дисциплинах, которые хотят иметь полное представление о проблемах в этой области. Хочется верить, что прогресс в научных и медицинских знаниях будет продолжаться. Это позволит улучшить ведение пациенток, которые еще не имеют детей, и даст им возможность воплотить в жизнь основное желание человека.

**Профессор Bruno Lunenfeld (Бруно Луненфельд), MD PhD FRCOG FACOG (hon) POGS (hon),**

Professor Emeritus at Faculty of Life Sciences Bar-Ilan University,  
President of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM),  
General Secretary of the Asian-Pacific Initiative on Reproductive  
Endocrinology (ASPIRE), Member of the Israel government's National Council  
for Obstetrics, Genetics and Neonatology

## ОТ РЕДАКТОРА



Несмотря на то что с момента первого издания книги прошло 7 лет, привычное невынашивание беременности остается мучительной проблемой для супружеской пары, которая, по понятным причинам, ожидает решения своих проблем, и разочарованием для врача, который часто не может предложить этих решений. В частности это является следствием изменчивых и противоречивых рекомендаций ведущих профессиональных организаций. В последние 7 лет произошли серьезные достижения в области генетики, иммунологии, эндокринологии и других дисциплин. Тем не менее невынашивание беременности остается до конца не решенной клинической проблемой, так как его причина часто остается неустановленной. Многие

виды лечения остаются спорными. В первом издании книги приводилось много контраргументов о месте различных методов лечения. Хотелось бы верить, что к моменту выхода второго издания необходимость в этих дискуссиях отпадет, а поставленные вопросы будут решены благодаря хорошо спланированным исследованиям и полученным достоверным доказательствам. Увы, это не так, и дебаты остаются актуальными, как никогда. В этой книге сделана попытка обобщить спорные вопросы и обсудить научные основы различных причин невынашивания беременности, уточнить использование разных методов лечения, которые применяются в современной медицине, в свете основных изменений, которые произошли за последние 7 лет.

Книга предназначена для гинекологов и других специалистов, работающих в этой области. Каждый участник этого издания является авторитетом в конкретном аспекте проблемы невынашивания беременности. Во втором издании материалы по генетике и роли преемплантационного генетического скрининга были полностью обновлены. Появились новые главы, посвященные аутоиммунным заболеваниям, репродукции, использованию иммуностимуляторов и китайской медицине. В главу о II триместре беременности внесены изменения, включающие использование акушерских пессариев. Все другие главы подверглись существенному пересмотру в целях включения изменений, которые произошли в течение последних 7 лет.

Я хотел бы поблагодарить каждого автора за время и усилия, потраченные на подготовку рукописи, что сделало возможным издание этой книги. Я хотел бы также поблагодарить тех, кто способствовал публикации этой книги: моих учителей и моих сотрудников. Однако особую признательность необходимо выразить нашим главным учителям — нашим пациентам.

**Профессор *Howard J.A. Carp* (Говард Дж.А. Карп), MB BS FRCOG,**  
Clinical Professor, Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel

## УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

### Редактор русского издания

#### **Радзинский Виктор Евсеевич**

Д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН,  
зав. кафедрой акушерства  
и гинекологии с курсом  
перинатологии  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»  
Минобрнауки России,  
заслуженный деятель науки РФ.

### Редактор второго (английского) издания

#### **Говард Дж.А. Карп (*Carp Howard J.A.*)**

Department of Obstetrics and  
Gynecology,  
Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel.  
and  
Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

### Авторы

#### **Нассер Аль-Асмар (*Al-Asmar Nasser*)**

IVIOMICS USA Corp. Inc.,  
Miami, Florida.

#### **Гаутам Н. Аллахбадиа (*Allahbadia Gautam N.*)**

Rotunda — The Center for Human  
Reproduction,  
Mumbai, Maharashtra, India.  
and  
Rotunda IVF and Keyhole Surgery  
Center,  
Rotunda Blue Fertility Clinic and  
Keyhole Surgery Center,  
Rotunda Fertility Clinic and Keyhole  
Surgery Center,  
Sharjah, United Arab Emirates.

#### **Эйтан Р. Барнеа (*Barnea Eytan R.*)**

Society for the Investigation of Early  
Pregnancy,  
Cherry Hill, New Jersey.

#### **Петер Бэнн (*Benn Peter*)**

Department of Genetics and  
Developmental Biology,  
University of Connecticut Health  
Center,  
Farmington, Connecticut.

#### **Хариш М. Бхандари (*Bhandari Harish M.*)**

Division of Reproductive Health,  
University of Warwick.  
and  
Department of Obstetrics and  
Gynaecology,  
University Hospitals of Coventry  
and Warwickshire NHS Trust,  
Coventry, United Kingdom.

#### **Мири Блэнк (*Blank Miri*)**

Zabludowicz Center for Autoimmune  
Diseases Sheba Medical Center,  
Sackler Faculty of Medicine,  
Tel-Aviv University,  
Tel-Aviv, Israel.

#### **Зви Борочовиц (*Borochowitz Zvi*)**

The Simon Winter Institute for Human  
Genetics,  
Bnai-Zion Medical Center,  
Technion-Rappaport Faculty  
of Medicine,  
Haifa, Israel.

#### **Бенжамин Бреннер (*Brenner Benjamin*)**

Department of Hematology and Bone  
Marrow Transplantation,  
Rambam Health Care Campus.  
and  
Bruce Rappaport Faculty of Medicine,  
Israel Institute of Technology,  
Haifa, Israel.

#### **Пол Р. Брезина (*Brezina Paul R.*)**

Fertility Associates of Memphis,  
Center for the Study of Recurrent  
Pregnancy Loss,  
Memphis, Tennessee.

**Ричард Бронсон (*Bronson Richard*)**  
Department of Obstetrics and  
Gynecology,  
Stony Brook University Medical Center,  
Stony Brook, New York.

**Говард Дж.А. Карп (*Carp Howard J.A.*)**  
Department of Obstetrics and  
Gynecology,  
Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel.  
and  
Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

**Джером Х. Чек (*Check Jerome H.*)**  
Cooper Medical School of Rowan  
University,  
Department of Obstetrics  
and Gynecology,  
Camden, New Jersey.

**Оле Б. Кристиансен (*Christiansen  
Ole B.*)**  
Fertility Clinic,  
Copenhagen, Denmark.  
and  
Department of Obstetrics  
and Gynaecology,  
Aalborg University Hospital,  
Aalborg, Denmark.

**Салим Дайя (*Daya Salim*)**  
Newlife Fertility Centre,  
Mississauga, Ontario, Canada.

**Каролин Б. Коулам (*Coulam  
Carolyn B.*)**  
Reproductive Medicine Institute,  
Chicago, Illinois.

**Говард Какл (*Cuckle Howard*)**  
Department of Obstrics and  
Gynecology,  
Columbia University Medical Center,  
New York City, New York.

**П. Драгопулос (*Drakopoulos P.*)**  
Division of Obstetrics and Gynecology,  
University of Geneva,  
Geneva, Switzerland.

**А.Р. Геназзани (*Genazzani A.R.*)**  
Division of Obstetrics and Gynecology,  
University of Pisa,  
Pisa, Italy.

**Мариетте Годджин (*Goddijn Mariette*)**  
Department of Obstetrics  
and Gynaecology,  
University of Amsterdam,  
Amsterdam, the Netherlands.

**Мордехай Голденберг (*Goldenberg  
Mordechai*)**  
Department of Obstetrics  
and Gynecology,  
Sheba Medical Center,  
Tel-Hashomer, Israel.  
and  
The Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

**Минди Гросс (*Gross Mindy*)**  
Raanana, Israel.

**Аиша Хамид (*Hameed Aisha*)**  
Department of Obstetrics and  
Gynaecology,  
Imperial College at St Mary's Hospital  
Campus,  
London, United Kingdom.

**Израиль Хэндлер (*Hendler Israel*)**  
Department of Obstetrics  
and Gynecology,  
Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel.

**Аида Инбал (*Inbal Aida*)**  
Beilinson Hospital,  
Rabin Medical Center,  
Sackler Faculty of Medicine,  
Tel Aviv University, Israel.

**Ротем Инбар (*Inbar Rotem*)**  
Zabludowicz Center for Autoimmune  
Diseases.  
and  
Department of Obstetrics  
and Gynecology,  
Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel.

**Раймонд В. Ке (Ke Raymond W.)**

Fertility Associates of Memphis,  
Center for the Study of Recurrent  
Pregnancy Loss,  
Memphis, Tennessee.

**Прапад Кумар (Kumar Pratap)**

Department of Obstetrics and  
Gynecology,  
Kasturba Medical College,  
Manipal University,  
Manipal, India.

**Уильям Х. Кутте (Kutteh William H.)**

Fertility Associates of Memphis,  
Center for the Study of Recurrent  
Pregnancy Loss,  
Memphis, Tennessee.

**Алана Б. Левин (Levine Alana B.)**

Hospital for Special Surgery,  
New York City, New York.

**Пелле Г. Линдквист (Lindqvist  
Pelle G.)**

Malmö University Hospital,  
Malmö, Sweden.

**Майкл Д. Локшин (Lockshin  
Michael D.)**

Hospital for Special Surgery,  
New York City, New York.

**Андреа Лоджаконо (Lojacono Andrea)**

Department of Obstetrics and  
Gynaecology,  
Spedali Civili and University  
of Brescia,  
Brescia, Italy.

**С. Луизи (Luisi S.)**

Division of Obstetrics  
and Gynecology,  
University of Pisa,  
Pisa, Italy.

**Шазиа Малик (Malik Shazia)**

Consultant Subspecialist Reproductive  
Medicine,  
Imperial College at St Mary's  
Hospital,  
London, United Kingdom.

**Рубина Мерчант (Merchant Rubina)**

Rotunda — The Center for Human  
Reproduction,  
Mumbai, India.

**Авив Мессингер (Messinger Aviv)**

Complementary Medicine Services,  
Department of Obstetrics and  
Gynecology,  
Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel.

**Пере Мир (Mir Pere)**

IVIOMICS India,  
New Delhi, India.

**Анна М. Мастерс (Musters Anna M.)**

Department of Obstetrics  
and Gynaecology,  
University of Amsterdam,  
Amsterdam, the Netherlands.

**Томас Филипп (Philipp Thomas)**

Gynecology and Obstetrics,  
Danube Hospital,  
Vienna, Austria.

**Н. Плучино (Pluchino N.)**

Division of Obstetrics  
and Gynecology,  
University of Geneva,  
Geneva, Switzerland.

**Шивон Квенби (Quenby Siobhan)**

Division of Reproductive Health,  
University of Warwick.  
and  
Department of Obstetrics and  
Gynaecology,  
University Hospitals of Coventry  
and Warwickshire NHS Trust,  
Coventry, United Kingdom.

**Раж Рэй (Rai Raj)**

Department of Obstetrics and  
Gynaecology,  
Imperial College London,  
London, United Kingdom.

**Джейн Л. Рид (Reed Jane L.)**

Laboratory for Reproductive Medicine  
and Immunology,  
San Jose, California.

**Лесли Реган (*Regan Lesley*)**

Head Department of Obstetrics and Gynaecology,  
Imperial College at St. Mary's Hospital  
Campus,  
London, United Kingdom.

**Лорена Родриго (*Rodrigo Lorena*)**

Fundación Instituto Valenciano  
de Infertilidad (FIVI).

and

IVIOMICS S.L.,

Parc Cientific of the University  
of Valencia,  
Paterna, Spain.

**Кармен Рубио (*Rubio Carmen*)**

Fundación Instituto Valenciano  
de Infertilidad (FIVI).

and

IVIOMICS S.L.,

Parc Cientific of the University  
of Valencia,  
Paterna, Spain.

**М. Руссо (*Russo M.*)**

Division of Obstetrics and Gynecology,  
University of Pisa,  
Pisa, Italy.

**Шошана Савион (*Savion Shoshana*)**

Department of Cell and Developmental  
Biology,  
Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

**Марко Сбрация (*Sbracia Marco*)**

Hungaria Center for Endocrinology  
and Reproductive Medicine (CERM),  
Rome, Italy.

**Фабио Скарпеллини (*Scarpellini Fabio*)**

Hungaria Center for Endocrinology  
and Reproductive Medicine (CERM),  
Rome, Italy.

**Даниэл С. Сейдман (*Seidman***

*Daniel S.*)

Department of Obstetrics and  
Gynecology,  
The Chaim Sheba Medical Center,  
Tel Hashomer, Israel.

**Керен Села (*Sela Keren*)**

The Institute for Fertility Research,  
Lis Maternity Center,  
Ichilov Hospital,  
Tel Aviv, Israel.

**Керен Шакхар (*Shakhar Keren*)**

Department of Psychology,  
The College of Management Academic  
Studies,  
Rishon Lezion, Israel.

**Йегуда Шенфилд (*Shoenfeld Yehuda*)**

Zabludowicz Center for Autoimmune  
Diseases,  
Sheba Medical Center,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

**Карлос Симон (*Simon Carlos*)**

Fundación Instituto Valenciano  
de Infertilidad (FIVI).

and

IVIOMICS S.L.,

Parc Cientific of the University  
of Valencia,  
Paterna, Spain.

**Джо Лейг Симпсон (*Simpson Joe Leigh*)**

Department of Human and Molecular  
Genetics,  
Herbert Wertheim College of Medicine,  
Florida International University,  
Miami, Florida.

and

Research and Global Programs,  
March of Dimes,  
White Plains, New York.

**Анжела Тинкани (*Tincani Angela*)**

Department of Rheumatology and  
Clinical Immunology,  
Spedali Civili,  
University of Brescia,  
Brescia, Italy.

**Владимир Тодер (*Toder Vladimir*)**

Department of Cell and Developmental  
Biology,  
Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

**Аркадий Торчинский (Torchinsky Arkady)**

Department of Cell and Developmental Biology,  
Sackler School of Medicine,  
Tel Aviv University,  
Tel Aviv, Israel.

**Мариула Варла-Лэфтериоти (Varla-Leftherioti Marighoula)**

Head of the Immunobiology Department,  
«Helena Venizelou» Maternity Hospital,  
Athens, Greece.

**Акхила Васудева (Vasudeva Akhila)**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kasturba Medical College,  
Manipal University,  
Manipal, India.

**Дэвид Алан Виникер (Viniker David Alan) (retired)**

Whipps Cross University Hospital,  
London, United Kingdom.

**Джеймс Уокер (Walker James)**

Department of Obstetrics and Gynaecology,  
Clinical Science Building,

St James University Hospital,  
Leeds, United Kingdom.

**Дж. М. Венгер (Wenger J.M.)**

Division of Obstetrics and Gynecology,  
University of Geneva,  
Geneva, Switzerland.

**Эдвард Е. Вингер (Winger Edward E.)**

Laboratory for Reproductive Medicine and Immunology,  
San Jose, California.

**Флора Ю. Вонг (Wong Flora Y.)**

Monash Newborn NHMRC.  
and  
The Ritchie Centre.  
and  
Department of Paediatrics,  
Monash University,  
Melbourne, Australia.

**Ю.Г.Ю Виктор (Victor Y.H. Yu)**

Department of Paediatrics,  
Monash University,  
Melbourne, Australia.

**Соня Затти (Zatti Sonia)**

Department of Obstetrics and Gynaecology,  
Spedali Civili,  
University of Brescia,  
Brescia, Italy.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

*	— торговое наименование лекарственного средства
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
⊗	— лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек
$\beta_2$ -ГП	— $\beta_2$ -гликопротеин-1
$\beta$ -ХГЧ	— $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АКЛА	— антикардиолипидные антитела
АНА	— антинуклеарные антитела
АФА	— антифосфолипидные антитела
АФГ	— антитела к фосфатидилглицерину
АФИ	— антитела к фосфатидилинозиту
АФК	— антитела к фосфатидной кислоте
АФС	— антифосфолипидный синдром
АФСер	— антитела к фосфатидилсерину
АФХ	— антитела к фосфатидилхолину
АФЭ	— антитела к фосфотидилэтаноламину
БВ	— бактериальный вагиноз
БВХ	— биопсия ворсин хориона
БФА	— бисфенол А
ВАК	— волчаночный антикоагулянт
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВКК	— вариации количества копий
ВТЭ	— венозная тромбоземболия
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГСГ	— гистеросальпингография
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭСБ	— диэтилстильбэстрол <sup>®</sup>
ЗРП	— задержка роста плода
ИВВ	— иммуноглобулин для внутривенного введения
ИДО	— индоламин-2,3-диоксигеназа
ИКСИ	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИЛ	— интерлейкин
ИПТФ	— ингибитор пути тканевого фактора
ИР	— инсулинорезистентность
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФД	— индекс фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты
ИФН	— интерферон
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КТР	— копчико-теменной размер
КХС	— комплексный хромосомный скрининг
ЛГ	— лютеинизирующий гормон

ЛИТ	— лимфоцитоиммунотерапия
М-КСФ	— макрофагальный колониестимулирующий фактор
ММП	— матриксные металлопротеиназы
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НИПТ	— неинвазивное пренатальное тестирование
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
ОР	— относительный риск
ОШ	— отношение шансов
ПАФ	— полный адъювант Фрейнда
ПГД	— предгравидарная диагностика
ПГЕ	— простагландин E
ПГС	— предимплантационный генетический скрининг
ПИБФ	— прогестерониндуцированный блокирующий фактор
ПИФ	— предимплантационный фактор
ПНБ	— привычное невынашивание беременности
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНИ	— рецидивирующие нарушения имплантации
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РП	— рецепторы пролактина
СГ	— соногистерография
СГГ	— сравнительная геномная гибридизация
СКВ	— системная красная волчанка
СО	— стандартное отклонение
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
ССГ	— секс-связывающий глобулин
ТАТ	— тиреоидные аутоантитела
ТВУЗИ	— трансвагинальное ультразвуковое исследование
ТМ	— тромбомодулин
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТФ	— тканевый фактор
ТФР	— трансформирующий фактора роста
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФХIII	— фактор свертывания XIII
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХМА	— хромосомный микроматричный анализ
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ACOG	— Американское общество акушеров и гинекологов ( <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> )
AFS	— Американское общество фертильности ( <i>American Fertility Society</i> )
ASIA	— аутоиммунный синдром, индуцированный действием адъювантов ( <i>Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants</i> )
ASRI	— Американское общество репродуктивной иммунологии ( <i>American Society of Reproductive Immunology</i> )

- ASRM — Американское общество репродуктивной медицины (*American Society of Reproductive Medicine*)
- ESHRE — Европейское общество репродукции и эмбриологии (*European Society of Human Reproduction and Embryology*)
- FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) (*Food and Drug Administration*)
- FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*)
- HLA — человеческие лейкоцитарные антигены (*Human Leucocyte Antigens*)
- Ig — иммуноглобулин
- KIR — иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток (*killer cell immunoglobulin-like receptors*)
- MHC — главный комплекс гистосовместимости (*Major Histocompatibility Complex*)
- MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза
- NK — натуральные киллеры (*Natural Killer*)
- PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*)
- PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (*pregnancy-associated plasma protein-A*)
- RAFS — синдром системных аутоиммунных репродуктивных потерь (*Reproductive Autoimmune Failure Syndrome*)
- RCOG — Королевское общество акушеров и гинекологов (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*)
- TLR — толл-подобные рецепторы (*toll-like receptors*)
- TORCH — группа врожденных инфекций, включающая токсоплазмоз, другие вирусные инфекции, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию и инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса (аббревиатура TORCH образована от начальных букв английских слов, обозначающих инфекции: Т — токсоплазмоз (*toxoplasmosis*), О — другие инфекции (*others*), R — краснуха (*rubella*), С — цитомегалия (*cytomegalovirus*), Н — герпес (*herpes simplex virus*))
- T<sub>per.</sub> — регуляторные Т-клетки
- VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

---

Оле Д. Кристиансен

## ВВЕДЕНИЕ

**Эпидемиология** — это наука, изучающая частоту встречаемости заболеваний, факторы, определяющие его развитие, и распространенность в популяции. В качестве факторов риска эпидемиологические исследования, как правило, рассматривают демографические показатели (возраст, пол, род занятий, социальный статус) наряду с клиническими параметрами, специфичными для определенного заболевания (например, табакокурением и употреблением алкоголя, репродуктивным и семейным анамнезом), т.е. информацию, которую можно получить путем опросов и поиска в регистрах. Исследование параметров, требующих каких-либо специальных вмешательств, например, взятия образцов крови, как правило, не входит в эпидемиологические исследования.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ «СПОНТАННЫЙ АБОРТ» И «ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ»

Термин «**спонтанный аборт**» (или выкидыш) применяется для обозначения неразвивающейся беременности, которая приводит к гибели эмбриона или плода и его экспульсии из полости матки. Общепринятое определение гласит, что масса плода при этом не должна превышать 500 г, что соответствует сроку гестации до 20 нед\* (Всемирная организация здравоохранения — ВОЗ)<sup>1</sup>. К сожалению, данное определение используется не повсеместно. В некоторых исследованиях потеря беременности на сроке, превышающем 20 (22) нед, классифицируется как спонтанный аборт, а не как случай мертворождения или ранней неонатальной смерти. Таким образом, учитывая определение, важно четко описать исследуемую популяцию. Это позволит надлежащим образом сравнивать исследования, посвященные лечению, и получить наиболее объективный результат.

В соответствии с вышеупомянутым определением спонтанного аборта, к привычным спонтанным абортам следует относить случаи трех\*\* последо-

---

\* В РФ — до 22 нед (2012). — *Примеч. ред.*

\*\* В РФ — двух и более. На перинатальном конгрессе (Берлин, 2014) почти всеми участниками отмечалось более приемлемое определение привычного невынашивания в России — два и более, ибо уже после повторного прерывания беременности обнаруживаются его причины, требующие коррекции или лечения. — *Примеч. ред.*

вательных прерываний беременности на сроке до 20 нед, в то время как привычное невынашивание беременности (ПНБ) может включать потери беременности до 28 нед гестации. Однако, к сожалению, на настоящий момент не достигнут консенсус относительно определения привычного спонтанного аборта и ПНБ<sup>2</sup>. Случаи прерывания беременности на сроке более 20 нед встречаются достаточно редко. Именно поэтому, если следовать определениям, данным выше, популяции, в которых встречается привычный спонтанный аборт и ПНБ, практически совпадут.

В некоторых странах в соответствии с принятыми национальными стандартами для постановки диагноза ПНБ достаточно двух случаев спонтанного прерывания беременности. Именно поэтому появляется все больше публикаций, включающих в группу ПНБ пациенток с двумя потерями беременности, что создает дополнительные трудности эпидемиологических исследований. Вернемся к обсуждению этого вопроса немного позже.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПОНЯТИЮ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В соответствии с традиционным определением, **заболеваемость** ПНБ представляет количество новых женщин в течение года (или за любой другой определенный период), у которых происходит потеря третьей беременности подряд, а под **распространенностью** ПНБ понимают количество женщин в популяции, которые за определенный промежуток времени имеют в анамнезе три последовательные потери беременности и более. Заболеваемость/распространенность часто выражается как отношение числа указанных женщин к числу пациенток с риском этого состояния. В качестве знаменателя может выступать общее число женщин в популяции, женщин фертильного возраста или количество женщин, имеющих в анамнезе как минимум две или три попытки забеременеть. В действительности оценить заболеваемость/распространенность ПНБ бывает затруднительно, поскольку в большинстве стран отсутствуют национальные регистры для документирования случаев прерывания беременности на ранних сроках, а большое количество спонтанных абортов протекают без обращения за медицинской помощью в медучреждения и, таким образом, не учитываются. Достоверную оценку заболеваемости ПНБ провести сложно, а для оценки распространенности существует несколько методов. Одно из наиболее информативных исследований распространенности ПНБ принадлежит Альберману (*Alberman*)<sup>3</sup>, который проводил ретроспективный опрос женщин-врачей для выяснения исхода предыдущих беременностей. Девять из 742 + 355 женщин (0,8%) с тремя или четырьмя беременностями в анамнезе имели три последовательных эпизода потери беременности и более. Этот метод оценки признан лучшим, поскольку когорта была ограничена женщинами, которые планировали сохранение беременности не менее 3 раз, а учитывая, что в исследовании принимали участие врачи, это предполагает, что неправильная интерпретация задержки менструации, искусственного аборта или внематочной беременности как спонтанного прерывания беременности была предельно мала. Однако, учитывая, что исследо-

вание проводилось еще до 1980 г., многие ранние спонтанные абортс могли быть не зарегистрированы в связи с отсутствием высокочувствительных тестов для определения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и ультразвукового исследования (УЗИ). Кроме того, женщины-врачи не могут служить полноценным отображением ситуации в популяции: с одной стороны, по ряду показателей они могут быть здоровее остальных женщин, что снижает риск выкидыша, а с другой стороны, в связи с высокой продолжительностью обучения беременность наступает в более позднем возрасте, в результате чего риск спонтанного аборта повышается.

Другие варианты оценки распространенности ПНБ примерно соответствуют методике, предложенной Альберманом (*Alberman*). Так, в рандомизированном мультицентровом исследовании с участием 432 женщин распространенность ПНБ составила 2,3%<sup>4</sup>. При скрининге на выявление антител к возбудителю токсоплазмоза в группе из 5901 жительницы Норвегии, имеющих в анамнезе по меньшей мере две беременности, в 1,4% были зарегистрированы случаи ПНБ<sup>5</sup>. При изучении данных рандомизированного исследования с участием жительницы Дании<sup>6</sup>, на основании опроса, в случайной выборке из 493 женщин, имеющих в анамнезе по крайней мере две маточные беременности, у 0,6% были зарегистрированы по меньшей мере три повторных выкидыша, у 0,8% отмечались по крайней мере три повторяющиеся потери беременности на разных сроках гестации, а у 1,8% зарегистрированы по крайней мере три эпизода потери беременности, необязательно следующих друг за другом. В целом данные исследований позволяют установить распространенность ПНБ в пределах от 0,6 до 2,3%.

### КОЛИЧЕСТВО СПОНТАННЫХ АБОРТОВ В АНАМНЕЗЕ

Почти все проспективные исследования с участием пациенток с ПНБ демонстрируют достоверный рост риска спонтанного аборта с увеличением количества потерь беременности в анамнезе. Вероятность рождения живого новорожденного у пациенток с ПНБ, не получавших лечение, с тремя, четырьмя, пятью спонтанными абортами и более в анамнезе составила 42–86, 41–72 и 23–51% соответственно (рис. 1.1)<sup>7–10</sup>. Значительная изменчивость в оценке последующего риска прерывания беременности у пациенток с ПНБ, вероятно, может быть связана со временем установления факта беременности (рис. 1.2), так как средний возраст пациенток и длительность наблюдения в различных исследованиях не отличались. Информация, представленная на рис. 1.2, основана на данных, непосредственно полученных из публикаций<sup>8, 10, 11</sup>, или данных, которые могут быть непосредственно рассчитаны на основе публикаций.

В ряде исследований пациенток просили обратиться в медицинское учреждение для включения в исследование терапии при задержке месячных на 2–3 дня и получении положительного результата высокочувствительного теста на беременность<sup>10</sup>. В этих работах были выявлены почти все случаи **преклинической** потери беременности (включая беременности, выявляемые только с помощью биохимических анализов), а участниц классифицировали как пациенток с высокой частотой потери плода (47,1%), но низкой частотой ненаступления беременности (14,7%) в течение всего периода наблюдения. В ряде других исследований участниц просили обратиться в медицинское учреждение на сроке гестации 6–7 нед и включали их в группу исследуемого

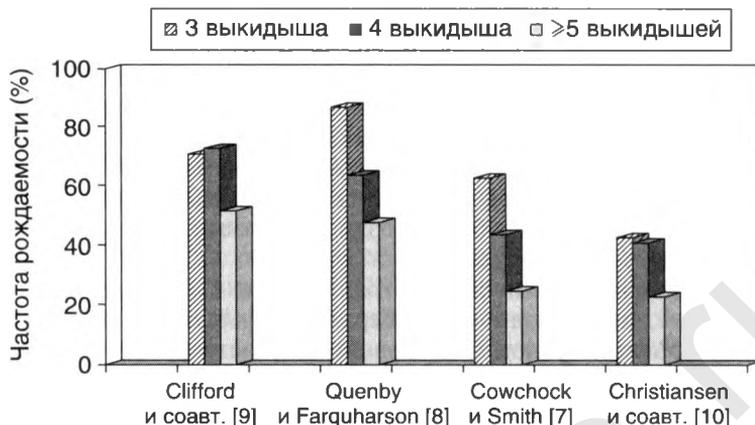


Рис. 1.1. Частота благополучного исхода последующей беременности в зависимости от количества предыдущих спонтанных аборт у пациенток с привычным невынашиванием беременности

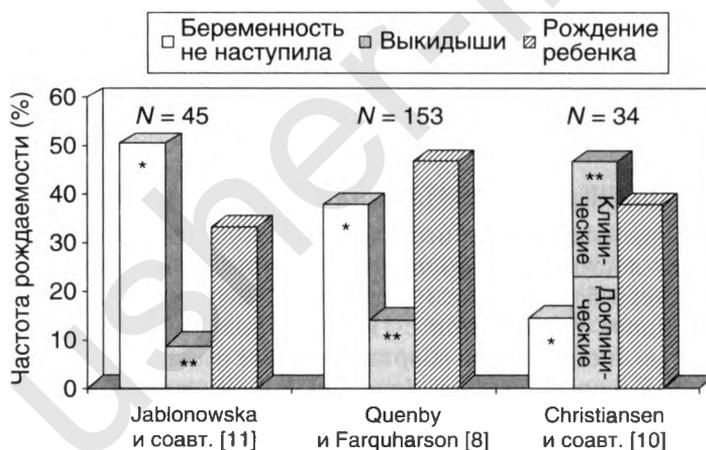


Рис. 1.2. Частота рождения живых детей при наличии спонтанных абортов в анамнезе. Регистрировалась частота отсутствия беременности, рождения живого ребенка и выкидыша у пациенток с привычным невынашиванием беременности без лечения. В исследовании [10] указано соотношение частоты выкидышей на доклиническом и клиническом этапах. В исследованиях [11] и [8] все случаи спонтанных абортов были зарегистрированы на клиническом этапе. \* $p=0,001$ ; \*\* $p<0,0001$ , тест  $\chi^2$

лечения<sup>11</sup> или стандартного наблюдения<sup>8</sup> только после ультразвукового подтверждения сердцебиения плода. В этих работах большинство случаев преглинической потери беременности не было выявлено. Как следствие, в этих исследованиях были получены более высокая частота ненаступления беременности (38,3–55,6%) и значимо более низкая частота спонтанного аборта (11,1–14,4%) по сравнению с данными работ, описанными выше (рис. 1.2). Вероятность последующего рождения живого ребенка при ПНБ лучше всего оценивать с помощью исследований с использованием плацебо (ссылки [10]

и [11] на рис. 1.2), поскольку по сравнению с нерандомизированными исследованиями в плацебо-контролируемых исследованиях в целом выявляемость беременности лучше, так как набор участниц проходит в соответствии со строгими протоколами, а наблюдение за беременностью на ранних сроках более качественное. При этом в плацебо-контролируемых исследованиях регистрируется большее число потерь беременности на ранних сроках, а ожидаемый показатель живорождения в плацебо-контролируемой группе ниже, чем в нерандомизированных исследованиях. В соответствии со сказанным выше, Карп (*Carp*) и соавт.<sup>12</sup> показали, что показатель рождения живого ребенка среди не получавших лечения участниц рандомизированных исследований на 15–20% ниже, чем у пациенток, включенных в нерандомизированные исследования, независимо от числа потерь беременностей в анамнезе.

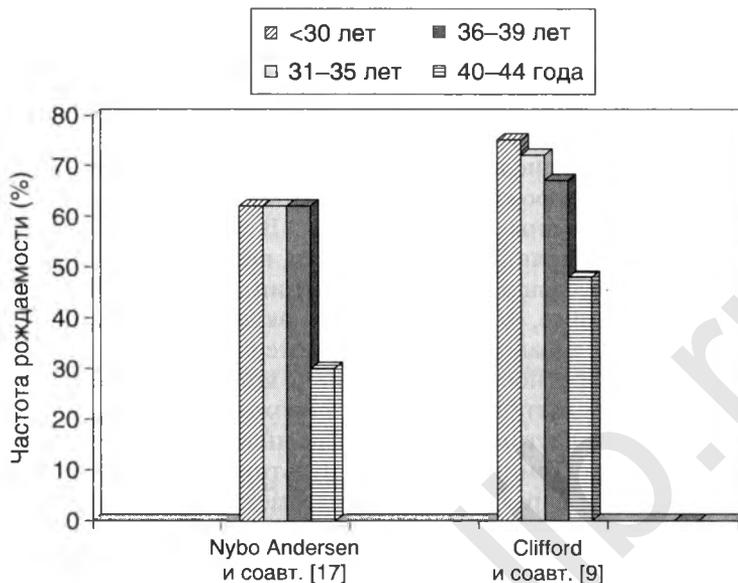
Неблагоприятное прогностическое влияние количества предыдущих выкидышей теоретически может быть связано с положительной корреляцией исхода беременности с возрастом матери и связанными с возрастом факторами риска невынашивания. Тем не менее при мультивариантном анализе с включением клинических и параклинических параметров, которые потенциально влияют на ПНБ, установлено, что **число предыдущих выкидышей является наиболее значимым прогностическим фактором** во всех без исключения случаях, даже с учетом воздействия других факторов риска<sup>7, 13, 14</sup>.

При обращении пациентки к врачу получение информации о частоте рождения живых детей в течение определенного времени может быть более объективным и клинически значимым методом оценки прогноза при ПНБ, нежели сосредоточение внимания на исходе первой беременности. Анализируя данные Датского национального регистра рождаемости, мы получили информацию обо всех живых детях, родившихся в дальнейшем у пациенток нашей клиники. В течение 5 лет после обращения в клинику 67% пациенток смогли родить живого ребенка<sup>15</sup>. **Наиболее значимыми** эпидемиологическими факторами, определяющими способность женщины родить живого ребенка, оказались **количество выкидышей в анамнезе и возраст матери**.

## ВОЗРАСТ МАТЕРИ

Возраст женщины с ПНБ играет роль при изучении эндокринных и негенетических иммунологических биомаркеров. Так, с возрастом снижается овариальный резерв яичников и, как следствие, наблюдается уменьшение продукции женских половых гормонов как в состоянии беременности, так и вне нее. Существует прямая связь таких иммунологических показателей, как выработка аутоиммунных антител и цитокинов Т-хелперов 2-го типа, со старшим возрастом матери и косвенная — с уменьшением выработки половых гормонов<sup>16</sup>.

Общеизвестно, что в общей популяции риск спонтанного аборта возрастает с увеличением возраста матери<sup>15, 17</sup>. Однако при изучении данных регистра Дании было выявлено, что среди 634 272 женщин, у которых беременность наступила в период между 1978 и 1992 г. и которые во время беременности обращались в медицинские учреждения<sup>17</sup>, частота выкидышей в возрастной группе 31–35 лет была практически идентична таковой у женщин в возрастной группе 36–39 лет (38–40%), однако резко возрастала (до 70%) у женщин в возрасте 40–44 лет (рис. 1.3). Это свидетельствует о том, что влияние **возраста матери** на вероятность выкидыша при ПНБ у женщин до 40 лет незначительно, однако после достижения этого возраста становится серьез-



**Рис. 1.3.** Вероятность последующего рождения живого ребенка в зависимости от возраста матери у пациенток с привычным невынашиванием беременности (по данным двух исследований)

ным прогностическим фактором. Это подтверждено несколькими мультивариантными анализами<sup>7,13,14</sup> прогностических переменных для возможности рождения живого ребенка у пациенток с ПНБ (почти все они были в возрасте до 40 лет). В этих работах показано, что при устранении других независимых переменных возраст матери не был значимым прогностическим фактором невынашивания. Упомянутое ранее исследование шансов рождения живого ребенка в отдаленном периоде у пациенток с ПНБ<sup>15</sup>: в возрасте 30–34 лет частота рождения живого ребенка составляла 68%, в возрасте 35–39 лет — 58% и снижалась до 42% у женщин, чей возраст на момент обращения превышал 40 лет.

### ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

У женщин с ПНБ в анамнезе могут быть беременности, закончившиеся рождением живого ребенка. В связи с этим пациенток можно разделить на три группы, каждая из которых требует отдельной оценки:

- группу с первичным ПНБ — включает женщин, имеющих в анамнезе три последовательно произошедших выкидыша и более, все беременности которых закончились на сроке до 20 нед гестации;
- группу с вторичным ПНБ — включает женщин с тремя повторяющимися случаями потери беременности и более, следующими после беременности, продолжавшейся свыше 20 нед и закончившейся рождением живого ребенка (чаще всего), мертворождения или неонатальной гибели младенца;

в) группу с третичным ПНБ — это наименее изученная и описанная группа пациенток с ПНБ. Женщины, имевшие срок беременности от 20 нед, которой предшествовали несколько потерь беременности и после которой последовали три случая потери беременности и более<sup>12</sup>. В некоторых исследованиях вторичное ПНБ определяется как ПНБ после рождения здорового ребенка или прогрессирующей беременности на сроке гестации более 28 нед<sup>12, 18</sup>, однако в данном обзоре будет применяться вышеупомянутое определение (Б).

К сожалению, во многих работах не проводится разделения на первичное и вторичное ПНБ. Вероятно, авторы считают эти два вида нарушений идентичными.

Если первичное и вторичное ПНБ имеет различные патофизиологические механизмы, мы можем делать различные прогнозы в отношении этих двух состояний. При подведении итогов изучения пациенток, включенных в три плацебо-контролируемые группы для проведения иммунотерапии<sup>10, 19</sup>, мы увидели, что коэффициент рождения живого ребенка у женщин с первичным ПНБ составил:  $17/35=48,6\%$ , а у женщин с вторичным ПНБ:  $11/34=32,4\%$  (не являются достоверно различными). При этом пациентки были примерно одного возраста, а в анамнезе отмечалось приблизительно одинаковое количество потерь беременности. Однако этот вопрос нуждается в дополнительном изучении<sup>8, 9</sup>.

Поскольку пациентки с вторичным ПНБ имели в анамнезе беременность, продолжавшуюся по крайней мере 20 нед, количество фетальных антигенов, полученных из плаценты или клеток, продуцируемых в плаценте, у них значительно выше, чем у женщин с первичным ПНБ. Было установлено, что в III триместре ежедневно несколько граммов частиц синцитиотрофобласта попадают в материнский кровоток<sup>20</sup>, в результате чего наблюдается длительная аллоиммунизация против антигенов отца<sup>21</sup>. Следовательно, у женщин с вторичным ПНБ аллоиммунизация встречается значительно чаще, чем у пациенток с первичным ПНБ, в результате чего наблюдается формирование аллоантител [например, антител к человеческому лейкоцитарному антигену (HLA-антигену) или антител к специфическому для мужского пола минорному HУ-антигену]<sup>22, 23</sup>. Кроме того, клетки плода могут сохранять жизнеспособность в организме матери на протяжении десятилетий<sup>24</sup>, и такой микрохимеризм в системе «мать—плод» приводит к развитию иммунологической толерантности к антигенам плода, в результате чего возможно уменьшение числа иммуноконфликтных аборт в дальнейшем.

В группе женщин с вторичным ПНБ для прогнозирования последующих беременностей играет роль пол первого рожденного ребенка, что также подтверждает значимость аллоиммунизации в патогенезе вторичного ПНБ. При изучении группы из 305 пациенток с вторичным ПНБ с 1986 по 2005 г.<sup>25</sup> было установлено, что **вероятность рождения живого ребенка после серии выкидышей у женщин, имевших первенца-мальчика, на 23% ниже, чем у женщин, родивших девочку ( $p < 0,001$ )**. После поправки на возраст, количество предыдущих выкидышей и полученное лечение отношение шансов (ОШ) рождения живого ребенка для женщин, родивших первенца-мальчика, составило 0,37 [95% доверительный интервал (ДИ) — 0,2–0,7] по сравнению с женщинами, родившими первенца-девочку. Таким образом, **рождение первого ребенка мужского пола является прогностически неблагоприятным фактором**, особенно для пациенток с аллелями HLA II класса, отвечающими за иммунитет против специфического для мужского пола минорного HУ-антигена<sup>26</sup>.

Пациентки с ПНБ, имеющие в анамнезе выкидыши во II триместре беременности, могут быть выделены в отдельную подгруппу с особыми характеристиками. *Drakeley и соавт.*<sup>27</sup> определили, что 25% изученных ими пациенток с ПНБ имели по крайней мере один случай потери беременности во II триместре. Среди 228 пациенток с ПНБ, наблюдавшихся в клинике с 2000 по 2004 г., 39 (17,1%) женщин имели в анамнезе выкидыши на границе между I и II триместром, и только три теряли беременность исключительно во II триместре. Поскольку почти все пациентки с выкидышами во II триместре имели в анамнезе по крайней мере один случай потери беременности в I триместре, можно предположить, что на определенном этапе воздействие патогенетического фактора, оказывающего влияние в I триместре, распространяется и на II триместр. Но наблюдения показывают, что подавляющее большинство пациенток имели случаи выкидышей только в I триместре, что свидетельствует о наличии специфического патогенетического фактора, вызывающего потерю беременности на ранних сроках. Некоторые проспективные исследования показывают, что наличие в анамнезе одного случая прерывания беременности или более во II триместре является очень неблагоприятным прогностическим фактором<sup>28,29</sup>. Это также предполагает влияние специфических патогенетических факторов на исход беременности в более поздние сроки.

### СЕМЕЙНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Изучению случаев ПНБ или спорадических выкидышей в семьях, женщины которых страдали ПНБ при нормальном родительском кариотипе<sup>30–34</sup>, посвящено довольно мало исследований. Результаты опубликованных работ отображены в табл. 1.1. *Alexander и соавт.*<sup>1</sup>, а также *Ho и соавт.*<sup>32</sup> обнаружили существенное увеличение риска ПНБ у женщин, имеющих первую степень родства по отношению к пробанду, в то время как *Christiansen и соавт.*<sup>33</sup> отмечают такое увеличение только по отношению к сестрам. *Kolte и соавт.*<sup>34</sup>, изучая по данным опросника все случаи выкидышей, имеющих медицинское документальное подтверждение, отметили, что частота выкидышей (25,3%)

Таблица 1.1

#### Исследования распространенности привычного невынашивания беременности у родственников женщин с данным заболеванием

Ссылки и группы исследованных родственников	Распространенность ПНБ у родственников, %	Распространенность ПНБ в контрольной группе, %	p
<i>Johnson и соавт.</i> <sup>30</sup>			
Кровные родственники	12,2	7,3	
<i>Alexander и соавт.</i> <sup>31</sup>			
Матери и сестры	7,0	0,0	0,02
<i>Ho и соавт.</i> <sup>32</sup>			
Первая степень родства	1,4	0,2	0,0001
<i>Christiansen и соавт.</i> <sup>33</sup>			
Сестры	10,6	1,8	0,00005
Жены братьев	6,3	1,8	НД

Примечание. НД — недостоверно.

у сестер женщин с ПНБ значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем у женщин в общей популяции (13,1%).

В целом риск возникновения ПНБ у сестер женщин, страдающих ПНБ, в 7 раз выше, а риск спорадических аборт в 2 раза выше, чем в общей популяции. Относительная частота ( $\lambda$ ) (частота возникновения ПНБ среди родственников, разделенная на частоту возникновения ПНБ в общей популяции) является мерой степени наследования расстройства. Чем выше значение  $\lambda$ , тем сильнее генетическая составляющая<sup>35</sup>. Величина  $\lambda$ , равная 7, для сестер женщин, страдающих ПНБ, подтверждает умеренную степень наследуемости, однако предполагает существенное влияние генетического фактора на патогенез развития ПНБ. В то же время проведенный анализ на выявление генетической связи не обнаружил никакого значимого гена, отвечающего за развитие этого заболевания. Скорее всего, в большинстве случаев при ПНБ отмечается воздействие совокупности нескольких генов, каждый из которых по отдельности не несет существенного риска развития ПНБ<sup>34</sup>. Это подтверждает, что некоторые генетические полиморфизмы, например, HLA-DR3 (внедрение основной 14-й пары в 8-й экзон гена *HLA-G*), генотип, проявлением которого является низкий уровень маннозосвязывающего лектина в плазме крови, гетерозиготность по фактору II и фактору V Лейдена, связаны с ПНБ (ОШ — от 1,3 до 2,7 по сравнению с контролем<sup>36</sup>, как установлено в исследованиях).

### РОЛЬ ПАРТНЕРА

Часто считают, что ПНБ — это состояние, зависящее от полового партнера, и ряд авторов включают в определение ПНБ такой критерий, как наступление всех беременностей у пациентки от одного и того же мужчины. В качестве классического примера, указывающего на значимость партнера в формировании ПНБ, может служить высокий уровень общих HLA-антигенов супругов, что является причиной развития ПНБ. Предполагается, что при высоком уровне гистосовместимости супругов по HLA организм женщины не в состоянии выработать так называемые блокирующие антитела к HLA-антигенам плода, что приводит к его иммунологическому отторжению<sup>37</sup>.

Предпосылкой для развития этой теории мог бы служить тот факт, что ПНБ возникает только в случае беременности от конкретного партнера, но эпидемиологических исследований, которые бы документально подтвердили это, нет. В действительности же у пациенток с вторичным ПНБ проведенный анализ переменных, значимых для исхода первой после обращения беременности, методом логистической регрессии показал, что смена партнера после серии выкидышей для последующего рождения живого ребенка связана с ОШ, равным 0,66 (95% ДИ — 0,3–1,3)<sup>25</sup>. Несмотря на то что это не подтверждено статистически, концепции зависимости развития ПНБ от конкретного партнера противоречит определенная тенденция к тому, что смена партнера ухудшает, а не улучшает прогноз благополучного завершения беременности. Вышеупомянутый обмен HLA-антигенами у супругов не имеет под собой эпидемиологической основы, и дальнейшее изучение этого вопроса при ПНБ также не может выступать в качестве подтверждения этой теории<sup>38,39</sup>. Тот факт, что существует семейная предрасположенность к ПНБ, по крайней мере по женской линии (табл. 1.1), тоже свидетельствует против зависимости ПНБ от конкретного партнера.

## СВЯЗЬ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С АКУШЕРСКИМИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ

Многочисленные исследования показывают, что у женщин с ПНБ значимо повышается риск акушерских и перинатальных осложнений во время текущей беременности как до, так и после серии перенесенных выкидышей. Зачастую эти женщины сами имели низкую массу тела при рождении<sup>40</sup>. Взаимосвязь между ПНБ и акушерскими осложнениями наиболее полно описана в главе 37. Существование этой взаимосвязи подтверждает теорию о том, что факторы, негативно влияющие на рост плаценты, оказывают влияние и на развитие ПНБ.

### ОБРАЗ ЖИЗНИ

Образ жизни почти никогда не является главной причиной ПНБ. Однако некоторые эпидемиологические исследования показывают, что ряд факторов образа жизни может повышать риск ПНБ. К ним можно отнести ожирение<sup>41,42</sup>, ежедневное употребление больших количеств кофе<sup>43–45</sup>, злоупотребление алкоголем<sup>46</sup>, применение нестероидных противовоспалительных препаратов<sup>47,48</sup> и высокую физическую нагрузку<sup>49</sup> (упражнения типа *high impact*). Уровень жизни и профессиональная деятельность также оказывают влияние на вероятность неблагоприятного исхода беременности. В большей мере подобному риску подвержены женщины, чья работа связана с эмоциональными и физическими нагрузками<sup>50,51</sup>. Некоторые исследования показывают, что риск спонтанных абортыв выше у женщин, которым в свое время были поставлены диагнозы «бесплодие» или «снижение фертильности» и которые получали соответствующее лечение<sup>14,52</sup>.

## ИНТЕГРАЦИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Теперь, когда рассмотрен ряд эпидемиологических параметров, таких как классификация, описание и прогноз ПНБ, предлагается обсудить, насколько знания о воздействии этих параметров могут помочь в понимании причин его возникновения и могут быть полезны в поисках причины и назначения соответствующего лечения.

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Достоверный и воспроизводимый подход к оценке распространенности ПНБ решает ряд задач: он позволяет сравнить риск ПНБ в различных популяциях или подгруппах в пределах одной популяции; дает возможность оценить изменение степени риска с течением времени, необходимого для идентификации факторов окружающей среды или образа жизни. Более того, уровень распространенности ПНБ в популяции выше 1% **не может быть случайностью**, он свидетельствует об определенных расстройствах, приводящих к повышенному риску ПНБ. Теоретически женщине может быть выставлен диагноз ПНБ при наличии в анамнезе трех последовательных выкидышей, вызванных одними и теми же факторами, провоцирующими спонтанные аборты «случайного» характера, чаще всего в результате хромосомных аномалий у плода.

Тем не менее, если все случаи прерывания беременности рассматривать как спорадические, распространенность ПНБ могла бы быть оценена, скорее, как  $0,143=0,27\%$  (основываясь на том, что частота спорадических выкидышей в популяции составляет 14%), а никак не 1%. Таким образом, наблюдения показывают, что из **четырёх случаев ПНБ по крайней мере три вызваны неслучайными факторами**, в совокупности они увеличивают риск неблагоприятного исхода для каждой последующей беременности.

### КОЛИЧЕСТВО ВЫКИДЫШЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Вне всяких сомнений, количество предыдущих спонтанных аборт является наиболее важным прогностическим фактором. Этот параметр необходимо учитывать при планировании научных работ, сравнивающих различные группы. В идеале контролируемые рандомизированные исследования необходимо проводить в нескольких группах, сформированных в зависимости от количества предыдущих выкидышей, с рандомизацией на контрольную и сравниваемые. Однако на сегодняшний день нет данных о подобных исследованиях. Вполне вероятно, что подобная разбивка на группы в зависимости от числа перенесенных выкидышей в анамнезе позволит легче продемонстрировать эффект того или иного лечения пациенток с большим числом спонтанных аборт в анамнезе, а не с меньшим, так как вероятность благополучного исхода беременности в мультывыкидышной группе намного ниже<sup>12,53</sup>.

К сожалению, во многих исследованиях ПНБ в анализ включали пациенток с двумя выкидышами\*. Если пациентка перенесла всего два спонтанных аборт, во многих случаях это может быть случайным явлением, обусловленным возникшими хромосомными аномалиями плода (в частности аутомной трисомией), а не повторяющимся воздействием материнского фактора. Цитогенетические исследования материалов спорадических выкидышей показали, что удельный вес хромосомных aberrаций составляет 43%<sup>54</sup>. Таким образом, теоретически у  $0,43 \times 0,43=18,5\%$  женщин с двумя последовательными выкидышами причиной невынашивания беременности являются хромосомные аномалии у плода.

Включение в процесс изучения женщин с наличием только двух выкидышей в большинстве случаев приводит к разбавлению оценки факторов риска (в контрольной и исследуемой группах) или лечебного эффекта в рандомизированных исследованиях. Доля пациенток с ПНБ, нарушения у которых вызваны воздействием случайных факторов, ожидаемо снижается с количеством перенесенных выкидышей, а доля женщин, чей неблагоприятный исход беременности зависит от воздействия повторяющихся факторов риска, увеличивается<sup>55</sup>. Это подтверждается результатами исследований, свидетельствующих о том, что с увеличением количества перенесенных выкидышей частота встречаемости иммунологических рисков увеличивается<sup>56-58</sup>, положительный эффект от проводимой иммунотерапии также увеличивается<sup>12,53</sup>, в то время как частота встречаемости хромосомных aberrаций снижается<sup>59</sup>.

\* С научной точки зрения сомнений быть не должно; отечественные исследователи пришли к нижеописанным заключениям, в том числе вследствие обобщения материалов по двум последовательным спонтанным выкидышам.

Во время совместной с профессором Г. Карпом телеконференции (2014) он подтвердил целесообразность квалифицировать ПНБ после двух последовательных спонтанных выкидышей и более (см. примеч. ред. на с. 23). — Примеч. ред.

## ВОЗРАСТ МАТЕРИ

Учитывая, что с возрастом увеличивается обнаружение эндокринных, иммунологических и тромбофилических биомаркеров, набор пациенток в исследованиях «случай–контроль» и лечебных методов должен проводиться с учетом возраста. Поскольку с годами у женщин отмечается увеличение риска последующих выкидышей, исследования необходимо разделять на группы по возрасту. В то же время установлено, что в патогенезе ПНБ возраст как фактор риска начинает иметь значение только после 40 лет (рис. 1.3)<sup>15,17</sup>. Таким образом, при мультивариантном анализе необходима стратификация пациенток на группы до 40 и старше 40 лет (или внесение соответствующих поправок).

### ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Предположение о наличии специфических тромбофилических и иммунологических маркеров может возникнуть при отягощенном репродуктивном анамнезе, например, ПНБ с рождением ребенка или без рождения. С другой стороны, имеющийся в анамнезе случай рождения ребенка может служить причиной длительного влияния на уровни биомаркеров, как обсуждалось ранее.

Вторичное или первичное ПНБ, прерывание беременности в I или во II триместре могут иметь под собой различные патогенетические основы. Следовательно, частота общепризнанных факторов риска развития ПНБ и эффективность лечения будут различаться по группам. Так, серия проведенных исследований подтвердила существование подобных различий (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Распространенность факторов риска или влияние лечения пациенток с первичным или вторичным привычным невынашиванием беременности или с потерей беременности во II триместре (позднее привычное невынашивание беременности)**

Оцениваемый фактор	Распространенность/влияние на вторичное или первичное ПНБ	Распространенность/влияние на позднее или раннее ПНБ
Аномалии отцовских хромосом	То же	Не может быть оценено
Антитела к отцовским хромосомам	Выше	Выше
Антифосфолипидные антитела (АФА)	Ниже или то же	Выше
Наследственные тромбофилические факторы	Ниже	Выше
Активность NK-клеток	Ниже	Не может быть оценено
HLA-DR3	Выше	Не может быть оценено
Дефицит маннозосвязывающего лектина	Не может быть оценено	Выше
Иммунизация аллогенными лимфоцитами	Ниже	Не может быть оценено
Лечение иммуноглобулинами (Ig) для внутривенного введения (ИВВ)	Выше	Не может быть оценено

Мутация фактора V Лейдена является основной причиной возникновения резистентности к активированному протеину С, что представляет собой фактор риска развития тромбозов. В свою очередь, данная мутация ассоциируется с ПНБ<sup>60</sup>. *Wrambsy и соавт.*<sup>61</sup>, как и другие исследователи, обнаружили значимую связь только с первичным ПНБ, высокую распространенность этого полиморфизма при первичном ПНБ<sup>62, 63</sup>. *Rai и соавт.*<sup>64</sup> обнаружили значимую связь резистентности к активированному протеину С и отсутствия рождения живого ребенка в анамнезе у пациенток с ПНБ. При изучении трех факторов, приводящих к тромбофилии (включая лейденскую мутацию), все они были выявлены у 25,5% пациенток с первичным ПНБ, в то время как при вторичном ПНБ — только у 15,1%<sup>65</sup>. Литературные данные подтверждают **более низкую распространенность лейденской мутации/резистентности к активированному протеину С**, и, возможно, других факторов развития тромбофилии при вторичном ПНБ по сравнению с первичным. Большинство исследований также подтвердили **более высокую** распространенность тромбофилических факторов, особенно лейденской мутации, у пациенток, чья беременность прерывалась **во II триместре**, по сравнению с женщинами, у которых в анамнезе было прерывание беременности только на ранних сроках<sup>60, 66</sup>.

До конца не выясненным остается вопрос, различна ли роль возникновения хромосомных aberrаций у родителей (в основном сбалансированных транслокаций) при первичном и вторичном ПНБ. Из обзора<sup>67</sup> данных 79 исследований хорошего качества видно, что частота хромосомных aberrаций в группе женщин, родивших одного или более живых детей (3,7%), несколько выше, чем у пациенток, первая беременность которых закончилась выкидышем (2,9%). *Franssen и соавт.*<sup>68</sup> считают, что частота хромосомных аномалий у родителей не различается между парами с ПНБ независимо от наличия или отсутствия рождения ребенка у данной пары в анамнезе. Таким образом, при первичном и вторичном ПНБ они встречаются почти с одинаковой частотой.

Описан ряд иммунологических параметров, играющих важную роль в формировании ПНБ. Ожидается, что для каждой подгруппы пациенток с ПНБ, разделенных по патогенетическому принципу, показатели этих параметров будут различными. Исследования, посвященные иммунологическим аспектам возникновения ПНБ, в основном направлены на изучение аллоиммунных антител, аутоантител, НК, а также факторов — регуляторов системы комплемента, таких как маннозосвязывающий лектин и HLA-антиген.

Как упоминалось ранее, существует много доказательств того, что иммунная система матери способна распознавать и реагировать на трофобласт и плод во время беременности. Продукция аллоиммунных антител, направленных против HLA-антигенов отца/плода, увеличивается со сроком гестации<sup>69</sup> благодаря возможности перемещения клеток плода в кровоток матери в III триместре и во время родов. Антитела к HLA-антигенам и другие аллоиммунные антитела часто годами персистируют в материнском организме и являются более частой находкой у пациенток с вторичным ПНБ, а не с первичным<sup>22, 23</sup>.

В большинстве случаев у пациенток с ПНБ обнаруживают высокое содержание аутоиммунных антител, что само по себе является прогностически неблагоприятным признаком<sup>13</sup>. Тем не менее отдельные работы, посвященные исследованию аутоиммунных антител, показывают их различия в случаях первичного и вторичного ПНБ. Так, у пациенток с первичным ПНБ

отмечается более высокое содержание антикардиолипиновых и антиядерных антител по сравнению с таковыми у пациенток со вторичным ПНБ<sup>13,70,71</sup>. Ни одно из обнаруженных отдельных различий не было статистически значимым. Однако прослеживаемая тенденция подчеркивает важность того, что в будущем изучение антител поможет выявить различия первичного и вторичного ПНБ. При этом существует единое мнение, что АФА более характерны для прерывания беременности на более поздних сроках, а не для ПНБ на ранних сроках гестации<sup>66</sup>. Этот факт лежит в основе определения антифосфолипидного синдрома (АФС)<sup>72</sup>, который подразумевает выявление АФА у женщин, имеющих в анамнезе один случай спонтанных абортс или более на сроке беременности более 10 нед.

Цитотоксичность НК является важной составляющей врожденного иммунитета, однако их обнаружение у пациенток с ПНБ ухудшает прогноз<sup>73</sup>. Только в одном исследовании обнаружили разницу между содержанием НК-клеток в периферической крови у пациенток с первичным и вторичным ПНБ. В первом случае их активность была значимо выше по сравнению с контрольной группой.

Дефицит плазменного белка маннозосвязывающего лектина определяется генетическим полиморфизмом хромосомы 10. Некоторые исследования показывают, что дефицит маннозосвязывающего белка является более частой находкой у пациенток с ПНБ по сравнению с контрольной группой<sup>57</sup>, при этом прослеживается связь с потерей беременности на более поздних сроках: дефицит маннозосвязывающего лектина был выявлен у 36,8% женщин, в то время как в контрольной группе этот показатель составил всего 12,5% ( $p=0,001$ )<sup>74</sup>.

Существует связь между обнаружением аллелей HLA II класса и большинством иммунологических нарушений. В крупнейшем исследовании, посвященном изучению аллелей гена HLA-DR у пациенток с ПНБ<sup>58</sup>, было отмечено, что частота выявления у них аллеля HLA-DR3 значимо выше, чем в контрольной группе (1,4;  $p<0,02$ ). При этом из 250 пациенток с вторичным ПНБ 32,4% имели фенотип HLA-DR3 (в контрольной группе — 21%;  $p<0,006$ ). У женщин с первичным ПНБ доля выявления фенотипа HLA-DR3 составила 21,8%, что соответствует показателям контрольной группы. Из этого следует, что **фенотип HLA-DR3 ассоциирован с вторичным ПНБ**.

Тот факт, что повышенная НК-цитотоксичность отмечается при первичном ПНБ, свидетельствует о связи **врожденного иммунитета** с первичным ПНБ. В то же время взаимосвязь между вторичным ПНБ и обнаружением аллелей HLA-антигенов II класса<sup>26,58</sup>, а также данные о том, что формирование иммунитета против специфического мужского НУ-антигена играет роль при вторичном ПНБ, свидетельствуют о взаимосвязи последнего с **приобретенным иммунитетом**<sup>23</sup>, так как распознавание аллоантигенов Т-лимфоцитами, зависящее от молекул HLA II класса, и аллоиммунных антител, вырабатываемых против HLA-антигенов, является характеристикой приобретенного иммунитета.

## СЕМЕЙНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Как обсуждалось ранее, изучение наследственных факторов (табл. 1.1) показало, что распространенность ПНБ у сестер пациенток с ПНБ соответствует мультифакториальной модели наследования. В медицине внутренних болезней и других дисциплинах считается, что многие распространенные

заболевания (в том числе артериальная гипертензия, сахарный диабет, шизофрения) определяются моделью с пороговым эффектом множества факторов риска. Воздействия одного фактора риска зачастую недостаточно для развития заболевания, однако взаимодействие внутренних и внешних факторов может служить отправной точкой для возникновения болезни. Исследования последних лет выявили серию новых составляющих, влияющих на развитие ПНБ. Сейчас обнаружено так много факторов риска, что достаточно часто у определенного пациента можно выявить несколько из них. Факторы риска развития тромбофилии у пациенток с ПНБ встречаются значимо чаще, чем можно было ожидать. При воздействии других факторов у той же пациентки они способны серьезно ухудшить прогноз<sup>75,76</sup>. Традиционно причины возникновения ПНБ можно разделить на отдельные группы («слоеный пирог»): 10% составляют пороки развития матки, 10% — эндокринные нарушения, 15% — АФС и т.д. В итоге, после учета факторов неустановленной этиологии, должно получиться 100%. Эта модель может и не соответствовать вышеперечисленным параметрам. Именно поэтому я призываю ученых и врачей, работающих в области изучения ПНБ, не ограничиваться этой моделью «пирога»<sup>77</sup>, а придерживаться модели порогового эффекта. Клиническая значимость этого принципа состоит в том, что пациентка с ПНБ должна быть обследована на **выявление всех возможных факторов риска**, и эти исследования не должны прекращаться после обнаружения первого фактора из-за экономических или каких-либо других соображений. Признание, что ПНБ имеет высокую степень наследственной предрасположенности, открывает путь к поиску гена, ответственного за этот процесс, путем анализа сцепления генов в семьях, в которые входят несколько sibлингов с невынашиванием беременности в анамнезе<sup>34</sup> или ПНБ, а также с помощью полногеномного генетического скрининга пациенток с ПНБ и контрольных лиц<sup>78</sup>.

### **СВЯЗЬ С АКУШЕРСКИМИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ**

Женщины с ПНБ в анамнезе относятся к группе высокого риска по возникновению осложнений беременности на поздних сроках. Следовательно, все они должны находиться на особом контроле (например, УЗИ в динамике) в целях снижения уровня заболеваемости и перинатальной смертности. Группа факторов, сочетающихся с развитием ПНБ, включает наличие АФА, тромбофилических факторов, дефицита маннозосвязывающего лектина. Эти факторы, кроме всего прочего, связаны с более низкой массой плода при рождении<sup>57,66</sup>, что подтверждает гипотезу о том, что во многих случаях ПНБ в качестве первопричины выступает материнский фактор, приводящий к замедлению роста и пролиферации трофобласта. Установленная связь между ПНБ и низкой массой тела при рождении в проспективных исследованиях влияния указанных факторов на перинатальные осложнения требует учитывать количество и типы (выкидыш в середине цикла) предыдущих потерь.

### **ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ**

Как упоминалось ранее, ряд факторов, характеризующих образ жизни: ожирение, профессиональная деятельность, злоупотребление алкоголем и кофе, субфертильность, — могут выступать в качестве факторов риска

невынашивания беременности. ПНБ является комплексным нарушением, при котором влияние факторов образа жизни усиливает эффект воздействия внутренних факторов, обсуждение которых приведено выше. В публикациях следует представлять распространенность важнейших факторов образа жизни в испытуемой и контрольной группах, чтобы подтвердить сравнимость изучаемых групп в плане внутренних факторов и исходов беременности. Курение повышает риск развития тромбофилических осложнений, что, в свою очередь, может служить причиной невынашивания беременности. Именно поэтому во всех исследованиях ПНБ и тромбофилии следует, безусловно, уточнять факт курения. Другим примером, наглядно иллюстрирующим необходимость внимания к образу жизни, может служить синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Общепризнано, что женщины с СПКЯ относятся к группе риска по невынашиванию беременности. Однако после мультивариантного анализа была сделана поправка на наличие ожирения, и оказалось, что **СПКЯ и связанные с ним эндокринные нарушения на частоту потерь беременности не влияют**<sup>79</sup>.

## ВЫВОД

Во всех сферах научной медицины эпидемиологические данные — это информация, незаменимая при исследованиях лабораторных параметров, типа «случай—контроль», а также контролируемых исследований лечебных мероприятий. Этот постулат также применим и при изучении ПНБ. Может показаться, что эпидемиология играет совсем небольшую роль в процессе исследования пациенток с ПНБ, но изучение эпидемиологических данных может помочь в понимании причин, приводящих к ПНБ, и быть полезным при разработке дизайна исследований на эту тему.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ПРИРОДЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Изучение эпидемиологии ПНБ проводится в целях получения необходимой информации для построения общей рациональной гипотезы патогенеза данного синдрома. Знание распространенности и прогностических факторов позволяет утверждать, что в большинстве случаев ПНБ представляет собой не совокупность спорадических выкидышей анеуплоидных эмбрионов, а является результатом воздействия на организм факторов риска увеличения частоты отторжения зуплоидного эмбриона.

Немногочисленные исследования, посвященные изучению роли партнера в патогенезе ПНБ, показали, что это состояние в целом является партнероспецифичным, и влияние мужских генов, вероятно, не является значимым. При этом многие исследования указывают на **семейную предрасположенность** к выкидышам и ПНБ среди родственников первой линии, особенно у сестер. Это свидетельствует о высокой степени **наследуемости по женской линии**. Наследование носит мультифакториальный характер, что подтверждается рядом клинических доказательств. Так, очень часто у одной и той же пациентки обнаруживается результат воздействия нескольких факторов риска. Совокупность факторов риска, в свою очередь, приводит к ухудшению прогноза.

Наличие ПНБ в анамнезе — риск ряда осложнений на поздних сроках беременности: повышается риск преждевременных родов и задержки роста плода (ЗРП). Для ответа на вопрос о том, какие клинические и паракли-

нические факторы у пациентов с ПНБ определяют риск осложнений поздних сроков гестации, необходимы работы по обобщению многофакторных анализов. Кроме того, взаимосвязь между беременностью поздних сроков и перинатальными осложнениями предполагает, что факторы, препятствующие росту трофобласта на ранних и поздних сроках, играют важную роль в развитии ПНБ.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Большинство негенетических иммунологических и тромбофилических биомаркеров, как известно, находятся в зависимости от демографических и других эпидемиологических показателей. Именно поэтому при исследованиях типа «случай—контроль» и когортных исследованиях некоторые эпидемиологические параметры должны быть согласованы с таковыми в контрольных группах, включая измерение уровня указанных биомаркеров.

Число перенесенных в анамнезе выкидышей является не только самым значимым прогностическим фактором. Установлено, что с увеличением количества предыдущих потерь беременности роль анеуплоидии плода снижается и на первый план выступает патогенетическое влияние материнских факторов. Вследствие этого разделение в зависимости от количества перенесенных выкидышей играет важную роль при исследовании связей и во время исследований лечебных вмешательств. **Первичное и вторичное ПНБ с точки зрения эпидемиологии имеют под собой различную природу, поэтому в рамках названных выше исследований подход к обследованию и лечению в этих двух подгруппах также должен различаться** (табл. 1.2). При анализе необходимо разделять исследуемые подгруппы в зависимости от статуса ПНБ — первичного или вторичного.

Результаты оценки риска будущих выкидышей при ПНБ достаточно вариабельны, в основном из-за различия в методах исследования и наблюдения. Некоторые из них дают весьма оптимистичный прогноз, поскольку не учитывают частоту прерывания беременности на доклиническом этапе, классифицируемого как отсутствие наступления беременности. Для того чтобы избежать подобных ошибок, предлагается на будущее при проспективных когортных исследованиях или исследованиях лечебных методов вместо показателя «ребенок, выписанный домой» за единицу времени учитывать показатель частоты **выкидышей при первой последующей зарегистрированной беременности**.

При клиническом изучении ПНБ факторам образа жизни уделяется достаточно мало внимания или этот вопрос освещается очень поверхностно. Но поскольку образ жизни напрямую или в совокупности с внутренними факторами может увеличивать частоту спонтанных аборт, необходимо более детальное изучение наиболее значимых факторов в будущих исследованиях, а также соответствующее разделение на группы в зависимости от наличия или отсутствия конкретного фактора.

**И**, наконец, изучение различных концепций этиологии и патогенетических основ первичного и вторичного ПНБ, а также различной природы этого состояния у пациенток в зависимости от количества спонтанных абортов в анамнезе должно помочь избежать практики объединения слишком неоднородных данных при проведении метаанализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Recommended definitions; terminology and format for statistical tables related to the perinatal period // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977. Vol. 56. P. 247–253.
2. Farquharson R., Jauniaux E., Exalto N., on behalf of the ESHRE Special Interest group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for the description of early pregnancy events // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 3008–3011.
3. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion // *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment* / eds R.W. Beard, F. Sharp F. London : Springer-Verlag, 1988. P. 9–17.
4. Warburton D., Strobino B. Recurrent spontaneous abortion // *Spontaneous and Recurrent Abortion* / eds M.J. Bennet, D.K. Edmonds. Oxford : Blackwell Scientific, 1987. P. 193–213.
5. Stray-Pedersen B., Lorentzen-Styr A.M. The prevalence of toxoplasma antibodies among 11,736 pregnant women in Norway // *Scand. J. Infect. Dis.* 1979. Vol. 11. P. 159–165.
6. Fertility and Employment 1979. The Danish Data Archives No. 0363, Odense University.
7. Cowchock F.S., Smith J.B. Predictors for live birth after unexplained spontaneous abortions: Correlations between immunological test results, obstetric histories, and outcome of the next pregnancy without treatment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 167. P. 1208–1212.
8. Quenby S.M., Farquharson R.G. Predicting recurring miscarriage: What is important? // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 82. P. 132–138.
9. Clifford K., Rai R., Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 387–389.
10. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A., Hush M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: Evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 809–816.
11. Jablonowska B., Selbing A., Palfi M., Ernerudh J. et al. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: A double-blind placebo-controlled study // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 838–841.
12. Carp H.J., Toder V., Torchinsky A., Portuguese S. et al. Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 250–255.
13. Nielsen H.S., Christiansen O.B. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriages negative for the lupus anticoagulant // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 1720–1728.
14. Cauchi M.N., Coulam C.B., Cowchock S., Ho H.N. et al. Predictive factors in recurrent spontaneous abortion — a multicenter study // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 33. P. 165–170.
15. Lund M., Kamper-Jorgensen M., Nielsen H.S., Lidgaard O. et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage. What is the best measure of success? // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. P. 37–43.
16. Raghupathy J., Al-Mutawa E., Al-Azemi M., Makhseed M. et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm birth // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 80. P. 91–99.
17. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J. et al. Maternal age and fetal loss: Population based register study // *BMJ.* 2000. Vol. 320. P. 1708–1712.
18. Shakhar K., Ben-Eliyahu S., Loewenthal R., Rosenne E. et al. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 368–375.
19. Christiansen O.B., Mathiesen O., Hush M., Lauritsen J.G. et al. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994. Vol. 73. P. 261–268.

20. Huppertz B., Kadyrov M., Kingdom J.C. Apoptosis and its role in the trophoblast // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195. P. 29–39.
21. van Kampen C.A., Versteeg-van der Voort Maarschalk M.F., Langerak-Langerak J., Roelen D.L. et al. Pregnancy can induce long-persisting primed CTLs specific for inherited paternal HLA antigens // *Hum. Immunol.* 2001. Vol. 62. P. 201–207.
22. Nielsen H.S., Witvliet M.D., Steffensen R. et al. The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of live birth // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 87. P. 67–73.
23. Nielsen H.S., Wu F., Steffensen R., van Halteren A.G. et al. HY antibody titers are increased in unexplained secondary recurrent miscarriage and associated with low male:female ratio in subsequent live births // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. P. 2745–2752.
24. Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sylvester S. et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 705–708.
25. Nielsen H.S., Andersen A.M., Kolte A.M., Christiansen O.B. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: A confirmatory study // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. P. 907–911.
26. Nielsen H.S., Steffensen R., Varming K., van Halteren A.G. et al. Association of HY-restricting HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol. 18. P. 1684–1691.
27. Drakeley A.J., Quenby S., Farquharson R.G. Mid-trimester loss; appraisal of a screening protocol // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 1471–1479.
28. Cowchock F.S., Smith J.B., David S., Scher J. et al. Paternal mononuclear cell immunization therapy for repeated miscarriage: Predictive variables for pregnancy success // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1990. Vol. 22. P. 12–17.
29. Goldenberg R.L., Mayberry S.K., Copper R.L., Dubard M.B. et al. Pregnancy outcome following a second-trimester loss // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 81. P. 444–446.
30. Johnson P.M., Chia K.V., Risk J.M., Barnes R.M., Woodrow J.C. Immunological and immunogenetic investigation of recurrent spontaneous abortion // *Dis. Markers.* 1988. Vol. 6. P. 163–171.
31. Alexander S.A., Latinne D., Debruyere M., Dupont E. et al. Belgian experience with repeat immunization in recurrent spontaneous abortion // *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment* / eds R.W. Beard, F. Sharp. London : Springer-Verlag, 1988. P. 355–363.
32. Ho H., Gill T.J., Hsieh C., Yang Y.S. et al. The prevalence of recurrent spontaneous abortion, cancer, and congenital anomalies in the families of couples with recurrent spontaneous abortions or gestational trophoblastic tumors // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 165. P. 461–466.
33. Christiansen O.B., Mathiesen O., Lauritsen J.G., Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1990. Vol. 69. P. 597–601.
34. Kolte A.M., Nielsen H.S., Moltke I., Degn B. et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage // *Mol. Hum. Reprod.* 2011. Vol. 17. P. 279–285.
35. Emery A.E.H. *Methodology in Medical Genetics.* 2nd rev. ed. Edinburgh; London; Melbourne; New York : Churchill Livingstone, 1986.
36. Christiansen O.B., Steffensen R., Nielsen H.S., Varming K. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. P. 257–267.
37. Beer A.E., Semprini A.E., Zhu X., Quebbeman J.F. Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigen profiles, HLA sharing, female serum MLR blocking factors and paternal leukocyte immunization // *Exp. Clin. Immunogenet.* 1985. Vol. 2. P. 137–153.
38. Christiansen O.B., Riisom K., Lauritsen J.G., Grunnet N. No increased histocompatibility antigen sharing in couples with idiopathic habitual abortions // *Hum. Reprod.* 1989. Vol. 4. P. 160–162.

39. Ober C., van der Ven K. HLA and fertility // *HLA and the Maternal-Fetal Relationship* / ed. J.B. Hunt. Austin : RG Landers, 1996. P. 133–156.
40. Christiansen O.B., Mathiesen O., Lauritsen J.G., Grunnet N. Study of the birthweight of parents experiencing unexplained recurrent miscarriages // *BJOG*. 1992. Vol. 99. P. 408–411.
41. Fedorcak P., Storeng R., Dale P.O., Tanbo T. et al. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2000. Vol. 79. P. 43–48.
42. Andersen A.M., Andersen P.K., Olsen J., Gronbaek M. et al. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death // *Int. J. Epidemiol*. 2012. Vol. 41. P. 405–413.
43. Infante-Rivard C., Fernandez A., Gauthier R., David M. et al. Fetal loss associated with caffeine intake before and during pregnancy // *JAMA*. 1993. Vol. 270. P. 2940–2943.
44. Fenster L., Hubbard A.E., Swan S.H., Windham G.C. et al. Caffeinated beverages, decaffeinated coffee, and spontaneous abortion // *Epidemiology*. 1997. Vol. 8. P. 515–523.
45. Giannelli M., Doyle P., Roman E. et al. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage // *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2003. Vol. 17. P. 316–323.
46. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2003. Vol. 82. P. 182–188.
47. Nielsen G.L., Sorensen H.T., Larsen H., Pedersen L. Risk of adverse outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study // *BMJ*. 2001. Vol. 322. P. 266–270.
48. Li D.K., Liu L., Odouli R. Exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study // *BMJ*. 2003. Vol. 327. P. 368–372.
49. Madsen M., Jorgensen T., Jensen M.L., Juhl M. et al. Leisure time physical exercise during pregnancy and the risk of miscarriage: A study within the Danish National Birth Cohort // *BJOG*. 2007. Vol. 114. P. 1419–1426.
50. Brandt L.P., Nielsen C.V. Job stress and adverse outcome of pregnancy: A causal link or recall bias? // *Am. J. Epidemiol*. 1992. Vol. 35. P. 302–311.
51. Florack E.I., Zielhuis G.A., Pellegrino J.E., Rolland R. Occupational physical activity and the occurrence of spontaneous abortion // *Int. J. Epidemiol*. 1993. P. 22. P. 878–884.
52. Wang J.X., Norman R.J., Wilcox A.J. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology // *Hum. Reprod*. 2004. Vol. 19. P. 272–277.
53. Daya S., Gunby J., and The Recurrent Miscarriage Trialists Group. The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent abortion // *Am. J. Reprod. Immunol*. 1994. Vol. 32. P. 294–302.
54. Creasy R. The cytogenetics of spontaneous abortion in humans // *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment* / eds R.W. Beard, F. Sharp. London : Springer-Verlag, 1988. P. 293–304.
55. Christiansen O.B. A fresh look at the causes and treatment of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects // *Hum. Reprod. Update* 1996. Vol. 2. P. 271–293.
56. Pfeiffer K.A., Fimmers R., Engels G., van der ven H. et al. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion // *Mol. Hum. Reprod*. 2001. Vol. 7. P. 373–378.
57. Kruse C., Rosgaard A., Steffensen R., Varming K. et al. Low serum level of mannan-binding lectin is a determinant for pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002. Vol. 187. P. 1313–1320.
58. Kruse C., Steffensen R., Varming K., Christiansen O.B. A study of HLA-DR and –DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1\*03 is associated with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod*. 2004. Vol. 19. P. 1215–1221.
59. Ogasawara M., Aoki K., Okada S., Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril*. 2000. Vol. 73. P. 300–304.
60. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 901–908.

61. Wramsby M.L., Sten-Linder M., Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74. P. 987–991.
62. Alintas A., Pasa S., Akdeniz N., Cil T. et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: Data from the southeast of Turkey // *Ann. Hematol.* 2007. Vol. 86. P. 727–731.
63. Husseini A.S., Darwish H., Shelbayeh K. Association between factor V Leiden mutation and poor pregnancy outcomes among Palestinian women // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126. P. e78–e82.
64. Rai R., Shlebak A., Cohen H., Backos M. et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 961–965.
65. Carp H., Salomon O., Seidman D., Dardik R. et al. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 1633–1637.
66. Roque H., Paidas M.J., Funai E.F., Kuczynski E. et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 91. P. 290–295.
67. Tharapel A.T., Tharapel S.A., Bannerman R.M. Recurrent pregnancy losses and chromosome abnormalities: A review // *BJOG.* 1985. Vol. 92. P. 899–914.
68. Franssen M.T.M., Korevaar J.C., Leschot N.J., Bossuyt P.M. et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Case-control study // *BMJ.* 2005. Vol. 331. P. 137–141.
69. Regan L. A prospective study of spontaneous abortion // *Early Pregnancy Loss. Mechanisms and Treatment* / eds R.W. Beard, F. Sharp. London: Springer-Verlag, 1988. P. 23–37.
70. Cowchock S., Smith J.B., Gocial B. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. Vol. 155. P. 1002–1010.
71. Rai R., Regan L., Clifford K., Pickering W. et al. Antiphospholipid antibodies and beta2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: Results of a comprehensive screening approach // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. P. 2001–2005.
72. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 295–306.
73. Aoki K., Kajiura S., Matsumoto Y., Ogasawara M. et al. Preconceptional natural-killer activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1340–1342.
74. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Lund M., Steffensen R. et al. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 291–299.
75. Coulam C.B., Jeyendran R.S., Fishel L.A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 55. P. 360–368.
76. Jivraj S., Rai R., Underwood J., Regan R. et al. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 1161–1165.
77. Christiansen O.B., Nybo-Andersen A.M., Bosch E. et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 821–839.
78. Nagirmaja L., Palta P., Kasak L., Rull K. et al. Structural genomic variation as a risk factor to idiopathic recurrent miscarriage // *Hum. Mutat.* 2014. Vol. 35. P. 972–982.
79. Wang J.X., Davies M.J., Norman R.J. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 2606–2609.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ЭМБРИОНОМ И МАТЕРЬЮ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ: ОСНОВА РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ**

---

Эйтан Р. Барнеа

### **ГИПОТЕЗА**

Живорождение является отличительной чертой беременности млекопитающих и характеризуется тем, что потомство остается в организме матери на протяжении всего периода развития плода. После распознавания и принятия эмбрион получает питание и защиту. Таким образом, иммунологическое принятие и толерантность имеют первостепенное значение для успешного взаимодействия между эмбрионом и матерью на самых ранних сроках беременности. Первичное иммунологическое распознавание происходит до момента имплантации. Полупроницаемая блестящая оболочка (*zona pellucida*) быстро формируется после оплодотворения и защищает эмбрион, пока он не достигнет места внедрения в эндометрий. Эта оболочка окружена материнскими иммунными клетками, что позволяет передавать информацию о произошедшем оплодотворении. Главный вопрос заключается в том, когда и как возникает связь между матерью и эмбрионом, формируется распознавание организмом матери наступающей беременности. Это главная тема данной главы. Кроме этого мы остановим внимание на предимплантационном факторе (ПИФ) — пептиде, который секретируется жизнеспособным эмбрионом, играет важную роль в развитии беременности, способствует росту эмбриона, подготовке матки к имплантации, инвазии трофобласта и участвует в регуляции иммунной системы матери. Это распознавание начинается до прямого контакта эмбриона с организмом матери в матке. Наконец, данные, полученные при использовании экспериментальных моделей аутоиммунных расстройств вне беременности и при трансплантации органов, также дают важную информацию о возможной роли ПИФ при беременности.

### **РАННИЕ НАБЛЮДЕНИЯ: РАСПОЗНАВАНИЕ ЭМБРИОНА Организмом матери начинается ДО МОМЕНТА ИМПЛАНТАЦИИ**

В 1973 г. Бир и Биллингем (*Beer, Billingham*)<sup>1</sup> во время изучения механизмов иммунологического распознавания во время беременности у млекопитающих предположили, что организм матери определяет эмбрион на ранних стадиях

и активно реагирует на него. Это вызвало удивление, учитывая генетические различия матери и плода (генетический набор может отличаться на 50 или 100%), а также противоречило распространенному на тот момент мнению, что трофобласт содержит незначительное количество антигенов, и это, по появившемуся предположению, защищает его от клеточного иммунитета матери. Те же авторы предположили, что в организм матери попадают антигены HLA, ответная реакция на которые играет важную роль в наступлении и сохранении беременности. Десять лет спустя они предположили<sup>2</sup>, что локальная иммуносупрессивная и иммунопротективная активность плаценты, основанная на клеточных механизмах, реализуется с помощью супрессорных и других неизвестных клеток. Была высказана гипотеза, что **совместимость по антигенам HLA между родителями приводит к отсутствию распознавания эмбриона организмом матери и его отторжению, т.е. к невынашиванию.**

Хансел и Хики (*Hansel, Hickey*)<sup>3</sup> исследовали у домашних животных различные биологически активные соединения, которые могут принимать участие в распознавании беременности организмом матери. Они выявили несколько протеинов, включая эмбриональный фактор активации тромбоцитов — трофобластический белок с антилютеолитическим действием. Дальнейший прогресс в изучении распознавания эмбриона организмом матери был достигнут Вейтлауфом (*Weitlauf*)<sup>4</sup>, который опубликовал данные о том, что питательная среда, обогащенная эмбриональными клетками, оказывает специфическое влияние на матку крысы в сравнении с контрольными средами и приводит к развитию децидуальной трансформации эндометрия (у небеременных особей). На основе этих результатов возникло предположение о наличии выраженной связи между эмбрионом и матерью до наступления имплантации, однако специфические факторы, влияющие на этот процесс, выявлены не были.

В более поздних исследованиях установили различия нескольких типов плацент у млекопитающих. Гемохориальная плацента (характерна для человека и мышей) отличается тесным взаимодействием с организмом матери, в то время как у других видов отмечается меньшая инвазивность взаимодействия (например, плацента свиньи контактирует с эндометрием через гистiotроф). Кроме того, вещества, секретируемые плацентами различных типов, также отличаются — это ХГЧ у людей, пролактин у грызунов<sup>5</sup> и т.д.

Несмотря на столь большое разнообразие видов имплантации, существуют общие для всех млекопитающих процессы в период до имплантации плодного яйца: слияние яйцеклетки и сперматозоида, развитие оплодотворенной яйцеклетки до стадии бластоцисты. В своем обзоре Моффет (*Moffet*) и Локе (*Loke*)<sup>6</sup> пришли к выводу, что беременность не является классическим феноменом принятия/отторжения. Для лучшего понимания уникального взаимодействия во время беременности необходимо определить конкретные вещества формирующегося зародыша и рецепторы к ним, расположенные на иммунных клетках матери.

## СОХРАНЕНИЕ ЖЕЛТОГО ТЕЛА

Формирующееся после овуляции желтое тело секретирует прогестерон — гормон, оказывающий трофическое действие на эндометрий. Воздействие различных факторов приводит к персистенции желтого тела. Это ХГЧ у человека, пролактин у грызунов и эстрогены у свиней. Все это говорит о том, что у различных видов животных имеются свои **специфические механизмы**

сохранения желтого тела. После удаления матки у коров и лошадей выброс простагландина  $F_{2\alpha}$  прекращается, что приводит к длительной персистенции желтого тела. Это объясняет тот факт, что наличие продуктов зачатия фактически предотвращает развитие лютеолиза<sup>7</sup>. Однако наличие самого эмбриона не является необходимым для этого. Например, инъекции ХГЧ могут до определенного предела продлить время существования желтого тела. Но, для того чтобы эмбрион смог прикрепиться к эндометрию матки, он должен быть жизнеспособным. Таким образом, **распознавание беременности и успешная имплантация происходят до персистенции желтого тела**, что позволяет предположить **отсутствие связи между желтым телом и формированием иммунологической толерантности**.

### **ГЕНОМНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ РАСПОЗНАВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ОРГАНИЗМОМ МАТЕРИ**

Данные последних исследований показывают, что эмбрион экспрессирует геном уже на стадии двух клеток. Таким образом, на самых ранних стадиях развития эмбрион частично или полностью становится неидентичным организму матери. В связи с этим необходимо развитие блестящей оболочки, выступающей в качестве защиты от неблагоприятных окружающих факторов со стороны организма матери. Недавно было обнаружено, что у эмбриона в предимплантационной стадии наблюдается значительное подавление экспрессии генов в сравнении с неоплодотворенной яйцеклеткой<sup>8</sup>. *Down*-регуляция оказывает защитное действие, снижая уязвимость эмбриона. В преимущественно анаэробной среде отключение ненужных на данный момент времени функций, которые не являются необходимыми для выживания, может быть выгодным. Кроме того, несколько генов, которые активируются в этот момент, могут играть важную физиологическую роль. Раннее распознавание беременности организмом матери могут обеспечивать **новые гены, которые экспрессируются на очень ранних сроках эмбриогенеза**<sup>9</sup>.

### **КАК РАЗВИВАЕТСЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ЭМБРИОНУ?**

Зрелая яйцеклетка после овуляции достигает ампулярного отдела маточной трубы и сохраняет жизнеспособность в течение **12–24 ч** при отсутствии оплодотворения. **Шанс оплодотворения составляет 1:3**. После того как сперматозоид проникает оболочку яйцеклетки, она становится «невидимой» для иммунной системы матери. Как и ожидалось, после слияния яйцеклетки и сперматозоида иммунные реакции отторжения со стороны организма матери не развиваются до того момента, пока не изменятся характеристики мембраны яйцеклетки (начинается экспрессия чужеродных антигенов). После развития экспрессии чужеродных антигенов вокруг оплодотворенной яйцеклетки быстро формируются блестящая оболочка, прочный и непроницаемый барьер для защиты от иммунных клеток матери. Кроме того, иммунную защиту обеспечивают клетки яйценосного бугорка, которые дополнительно предупреждают прямой доступ клеток иммунной системы матери к эмбриону. Тем не менее **клетки яйценосного бугорка** сохраняются в течение всего нескольких дней после оплодотворения, так как их основная функция заключается в обеспечении **транспорта эмбриона по маточной трубе по направлению к матке**. Бугорок имеет иммунные клетки, секретирующие цитокины, которые могут

служить первой системой передачи сигнала эмбриона<sup>10</sup>. Было показано, что в течение первых 8 ч после оплодотворения в периферической крови мышей отмечается снижение количества тромбоцитов<sup>11</sup>.

Пролиферация эмбриональных клеток до восьмиклеточной стадии протекает чрезвычайно упорядоченно. Бластомеры — тотипотентные клетки (т.е. каждая из них может развиваться в полноценный эмбрион). Этот процесс продолжается на протяжении около 3 дней, в то время как эмбрион перемещается в просвете маточной трубы. Скорость развития является хорошим показателем для оценки развития эмбриона и прогнозирования успеха имплантации.

### **ОПЫТ, ПОЛУЧЕННЫЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Успехи, достигнутые при развитии нормальной беременности и рождении живого потомства с использованием эмбрионов донора у млекопитающих и межвидовом переносе эмбриона, демонстрируют эффективность этих двух процедур, что поддерживает мнение о том, что эмбрион является саморегулирующейся единицей. Успех беременности зависит от эффективности передачи сигналов эмбриона и последующего адекватного ответа организма матери. После оплодотворения эмбрион активно сигнализирует о своем наличии хозяйину (матери). Проводятся исследования по уточнению времени появления сигналов и специфических механизмов их передачи<sup>12,13</sup>. Безусловно, передача сигнала должна происходить до активации генома эмбриона. В то время как при зачатии естественным путем наличие сперматозоидов и их компонентов, активирующихся иммунной системой, в организме матери четко определено, при использовании вспомогательных репродуктивных технологий этого не происходит. После переноса эмбриона до момента имплантации проходит 4–5 дней, что указывает на наличие временного промежутка между появлением эмбриона и его распознаванием организмом матери. Задержка имплантации подразумевает, что это время необходимо для развития иммунологической толерантности и подготовки эндометрия, развития его рецептивности и восприимчивости к имплантации эмбриона. При репродукции без использования вспомогательных репродуктивных технологий наблюдается аналогичная задержка имплантации (на 5–7 дней). В обоих случаях предполагается, что **продуцируемые эмбрионом сигналы обеспечивают ответ организма матери на его наличие.**

Более того, эксперименты с переносом эмбрионов донора (генетически отличающихся) показали высокую частоту успешной имплантации и наступления беременности, что указывает на важную роль эмбриона в процессе распознавания. Имплантация может происходить за пределами матки, в том числе в маточных трубах, яичнике или даже (редко) в брюшной полости (кишечник). Случаи возникновения внематочной беременности подтверждают, что распознавание беременности организмом матери является системным процессом, а не локализованным исключительно на уровне матки, и лишь эмбрион способен вызывать его. Однако роль эндометрия в успехе репродукции по-прежнему очень важна, поскольку большинство успешных беременностей развивается именно в полости матки.

Аутокринные сигналы эмбриона первоначально зависят от успешного слияния яйцеклетки и сперматозоида, которые несут нормальный набор хромосом. Как при использовании вспомогательных репродуктивных технологий,

так и без их участия сперматозоиды определяют дальнейшее развитие. Несмотря на то что производимые матерью биологически активные вещества проникают через блестящую оболочку, они имеют ограниченный доступ непосредственно к эмбриону и поэтому воздействуют на зиготу незначительно<sup>14</sup>. Таким образом, эмбрион производит больше сигналов, чем получает, и блестящая оболочка способствует самостоятельному развитию эмбриона и дифференцировке эмбрио- и трофобласта. Важность аутокринных сигналов эмбриона показана в различных экспериментальных моделях с использованием питательных сред, не содержащих факторов роста, когда оплодотворенный эмбрион самостоятельно сохраняет способность достигать стадии бластоцисты. Для оценки влияния различных веществ на развитие эмбриона и в целях выявления материнских факторов, играющих роль в росте и дифференцировке эмбриона, использовались несколько моделей культур клеток. Целью было определение материнских и неэмбриональных специфических веществ. Рецепторы инсулиноподобного фактора роста у эмбриона и ИФР-лиганды (ИФР — инсулиноподобный фактор роста) оказывают трофическое влияние, которое модулируется инсулиноподобным фактором роста-3 эмбриона<sup>15–21</sup>. Процесс имплантации очень сложен. После прямого контакта матери и эмбриона начинается координированное взаимодействие огромного количества процессов (или составляющих).

## **ВЕЩЕСТВА, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПОДГОТОВКЕ ЭНДОМЕТРИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ И РАЗВИТИЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ**

Увеличение количества регуляторных Т-клеток ( $T_{reg}$ ,  $CD4^+/CD25^+$ ) перед имплантацией свидетельствует о том, что эмбрион на ранних стадиях оповещает организм матери о **возможной имплантации независимо от наличия спермы в организме матери**, так как подобный эффект отмечается и при использовании экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Во время беременности баланс цитокинов смещается в сторону Th2-типа иммунного ответа (иммунотолерантного): увеличивается вдвое количество интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5 и ИЛ-10 на фоне супрессии уровня цитокинов Th1-типа, таких как ИЛ-2, интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )<sup>3,22</sup>. Избыточная же продукция цитокинов Th1-типа связана с риском нарушения развития беременности<sup>23</sup>. Активация НК-клеток обуславливает возникновение Th1-типа иммунного ответа, в то время как увеличение экспрессии рецепторов к прогестерону на Т-лимфоцитах периферической крови способствует сохранению беременности путем увеличения продукции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ )<sup>24</sup>. В этот процесс могут вовлекаться другие, более специфические для периода отсутствия беременности вещества: половые стероиды, интегрин и ИЛ-1 $\beta$ , которые не содержат матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) для рецепторов у эмбриона. Кроме того, вовлекаются фактор ингибирования лейкемии и колониестимулирующий фактор (КСФ), которые стимулируют матриксные металлопротеиназы (ММП) и ингибируют экспрессию MUC-1 на поверхности эндометрия, что облегчает имплантацию<sup>25,26</sup>. НК-клетки также могут ингибировать избыточную инвазию трофобласта путем определения необычных лигандов

главных комплексов гистосовместимости (*Major Histocompatibility Complex* — МНС) в трофобласте плода<sup>23</sup>. Однако ни одно из указанных выше соединений не является специфичным для беременности и поэтому не может быть первичным сигналом для развития иммунологической толерантности.

Неполноценность имплантации, которая встречается достаточно часто, нарушает хрупкий баланс между эндометрием, который подвергается децидуальным изменениям, и эмбрионом. Ранее были проведены исследования адаптации эндометрия к эмбриону в момент имплантации<sup>27–31</sup>. Важно понять, является ли эндометрий сенсором для исключения имплантации патологических эмбрионов или же аномальные эмбрионы сами не в состоянии генерировать необходимые сигналы для эффективной имплантации. Новые данные свидетельствуют о том, что последний вариант может быть более правдоподобным. Кроме того, было высказано предположение, что при переносе двух эмбрионов в полость матки один из них может поддерживать имплантацию другого, с более низким качеством. Эти данные свидетельствуют о том, что эндометрий, как и эмбрион, активно участвует в обеспечении процесса успешной имплантации.

Эндометрий может создавать неблагоприятные условия для имплантации в связи с агрессивным состоянием местных иммунных механизмов, обусловленных высоким уровнем НК-клеток в периферической крови, нарушением гормональной подготовки к имплантации, инфекциями и сниженной экспрессией интегринов. Роль АФА в развитии неполноценной имплантации все еще обсуждается<sup>32</sup>. Нарушение имплантации может быть обусловлено недостаточной экспрессией молекул адгезии, а также недостаточным уровнем секреторных или клеточных факторов, которые способствуют иммунологическому распознаванию беременности организмом матери<sup>33</sup>. Кроме того, возможна частичная или временная имплантация эмбриона с последующим перемещением в маточную трубу, что приводит к развитию внематочной или биохимической беременности. Последние данные показывают, что у пациенток с неполноценной имплантацией наблюдается иммунный дисбаланс со смещением в сторону преобладания стимуляции рецепторов НК-клеток над их угнетением. Отмечается снижение экспрессии ингибиторных рецепторов CD158a и CD158b в НК-клетках CD56dim/CD16<sup>+</sup> и CD56bright/CD16<sup>-</sup>, в то время как экспрессия активирующих рецепторов CD161 в НК-клетках CD56<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> у пациенток с нарушением имплантации увеличивается<sup>34</sup>.

## УНИКАЛЬНЫЕ ФЕНОМЕНЫ ТРЕБУЮТ УНИКАЛЬНЫХ СИГНАЛОВ

Для успешного получения потомства при имплантации эмбриона, имеющего на 50 или 100% чужеродный геном (и даже при межвидовой пересадке эмбриона), необходимы уникальные сигналы, исходящие от эмбриона к организму матери. Однако развитие иммунологической толерантности является условным, так как отторжение эмбриона или плода может произойти на любом этапе до родоразрешения. Для того чтобы продуцировать такой специфический сигнал, эмбрион должен быть жизнеспособным, а организм матери — обладать способностью к его восприятию. Сигнал должен экспрессироваться на ранних этапах развития эмбриона, быть мощным и иметь специфические места приложения и в иммунной системе матери, и в эндометрии.

Сигнал должен быть универсальным для всех млекопитающих, потому что для них характерен этот феномен на ранних этапах развития эмбриона (а все многообразие возникает только на этапе имплантации).

Какие свойства должен иметь такой сигнал? Он должен модулировать иммунную систему матери, не подавляя ее. Это важно, так как мать во время беременности подвергается воздействию патогенов, и способность поддерживать эффективный иммунный ответ для борьбы с заболеваниями необходима для выживания как женщины, так и эмбриона. Таким образом, иммунная система матери должна беспрепятственно функционировать и бороться с патогенами и при этом оставаться толерантной к эмбриону. Интенсивность сигнала не должна быть чрезмерной и снижающей способность организма матери отторгать дефектные эмбрионы или плод с тяжелой внутриутробной инфекцией. Сигнал должен быть направлен на эндометрий, создавая условия для благоприятной имплантации эмбриона. И, наконец, взаимодействие в системе «эмбрион—мать» имеет динамический характер. Сложные механизмы в первую очередь направлены на **поддержание толерантности**, а не ее инициации, что является основной темой данной главы.

Доказательством того, что эмбрион играет активную роль в иммунологическом распознавании, являются исследования, демонстрирующие иммуносупрессивные свойства питательной среды, обогащенной эмбриональными клетками<sup>35,36</sup>. Однако биологически активные вещества, ответственные за этот процесс, охарактеризованы не до конца.

Основной диагностический маркер беременности у человека — ХГЧ, однако его уровень не отражает жизнеспособность беременности, поздно обнаруживается в культуре эмбриональных клеток и длительно персистирует в кровотоке после окончания беременности, что резко ограничивает его клиническое значение. ХГЧ играет важную роль в поддержании функции желтого тела, а после имплантации участвует в изменении биохимических и морфологических особенностей клеток эндометрия, воздействуя на специфические участки связывания (CG/LH-R). Кроме того, есть данные о роли ХГЧ в формировании местного иммунитета<sup>37</sup>. Тем не менее ХГЧ не является специфическим для беременности веществом, уникален только для человека и, что очень важно, выявляется при различных видах злокачественных онкологических заболеваний. Большинство биологических эффектов ХГЧ направлены на сохранение беременности во время имплантации и на более поздних сроках гестации.

### **ФАКТОР АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ**

Фактор активации тромбоцитов является ацетилированным фосфоглицеридом, экспрессируемым как у человека, так и у грызунов. Его роль в основном ограничивается локальным воздействием на просвет маточной трубы, обеспечивающим транспорт эмбриона в полость матки<sup>38</sup>. У других видов сходную роль играют другие биологически активные вещества. Например, у лошадей морула секретирует простагландин Е (ПГЕ). Фактор активации тромбоцитов также оказывает трофическое влияние на эмбрион<sup>39</sup>. **Фактор активации тромбоцитов не является специфическим для беременности веществом** и вне гестации обнаруживается в тромбоцитах, лейкоцитах и клетках эндотелия. Таким образом, фактор активации тромбоцитов не может быть уникальной сигнальной субстанцией, необходимой для развития иммунологической толерантности во время беременности.

## ФАКТОР РАННЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Фактор ранней беременности идентифицирован как шаперонин 10, протеин с молекулярной массой 12 кДа. Он обнаруживается в кровотоке матери до момента имплантации<sup>40</sup>. Фактор ранней беременности влияет на иммунологические механизмы, оказывающие супрессивное действие за счет связывания с Т-, НК-клетками и моноцитами. Рецепторы фактора ранней беременности не являются функциональными гомологами шаперонина<sup>10, 40</sup>. Активность фактора ранней беременности в сыворотке определяется снижением розеткообразования при использовании сложных биологических проб. Сходное действие на сыворотку крови лошади и коровы оказывает протеин с молекулярной массой 26 кДа, который отличается от молекулы шаперонина<sup>41</sup>. К тому же фактор ранней беременности не является специфическим для беременности веществом, определяется в ряде тканей вне беременности, в том числе в сыворотке крови больных раком яичников<sup>42</sup>.

## АНТИГЕНЫ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Эмбрион и трофобласт экспрессируют неклассические формы HLA-G, которые защищают их от лизиса, опосредованного воздействием НК-клеток, и приводят к апоптозу аллогенных цитотоксичных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток Fas-лигандами<sup>43</sup>. Однако HLA-G-негативные эмбрионы обладают способностью к имплантации, поэтому наличие антигенов HLA-G не является необходимым условием для нее<sup>44</sup>. Последние данные показали, что НК-клетки, преобладающие в децидуальной оболочке, экспрессируют рецептор KIR2DL2, который взаимодействует с HLA-G. Однако повторнородящие женщины, у которых не было этого типа рецепторов, нормально вынашивали беременность<sup>45</sup>. Кроме того, исследование полиморфизма генов HLA-G пациенток с ПНБ не выявило отличий между пациентками с физиологически протекавшей беременностью и с привычным невынашиванием<sup>46</sup>. HLA-G могут определяться в культурах клеток эмбриона человека при использовании специфических методов иммунологического анализа. Однако беременность может наступать и при их отсутствии. При наличии генов HLA-G имеет место более высокая частота наступления беременности, поэтому тестирование на HLA-G используется для определения эмбрионов, подлежащих переносу после ЭКО<sup>47</sup>. Тем не менее растворимые формы этих молекул не секретируются трофобластом, а отщепляются из связанных с мембраной молекул HLA-G1. В связи с этим наличие HLA-G может быть необходимым, однако недостаточным условием для развития иммунологической толерантности матери к беременности.

## ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ФАКТОР

Более ранние работы показали, что клеточные культуры жизнеспособных эмбрионов человека и кролика содержат неидентифицированные биологически активные вещества, модулирующие иммунный ответ<sup>35, 36</sup>. Мы разработали новые биопробы и опубликовали данные о том, что культуры клеток жизнеспособных эмбрионов человека и мыши, а также сыворотки крови беременной женщины и беременной свиньи содержат иммуномодулирующее вещество — ПИФ. Это белок с низкой молекулярной массой, который увеличивает розеткообразование между донорскими лимфоцитами и тромбоцитами при наличии CD2Mab<sup>48-54</sup>. Биологические исследования,

в отличие от иммунологического анализа, отражают биологический феномен, послуживший толчком к исследованию вопроса, содержатся ли биологически активные вещества, определяемые в культуре эмбриональных клеток, в сыворотке крови матери. С помощью биологических исследований ПИФ в сочетании с аффинной хроматографией с последующей двухступенчатой высокоэффективной жидкостной хроматографией и методом масс-спектрометрии мы выделили и идентифицировали ПИФ как белки, состоящие из 9–15 аминокислот, имеющие общие первые 9 аминокислот. В последующем был синтезирован пептид, имеющий те же биологические эффекты, которые наблюдались при биологическом анализе. В дальнейшем были получены поли- и моноклональные мышинные антитела, что позволило подробнее исследовать диагностический и терапевтический потенциал пептида, полученного из эмбриона. Исследовательская группа *Barnea* (Барнеа) сообщила, что ПИФ секретируется только жизнеспособным эмбрионом и измерить его количество можно только в короткий период времени после оплодотворения на стадии двух клеток<sup>55</sup>. Учитывая наличие многоцелевого эффекта, ПИФ играет важную роль в подготовке организма матери к успешной имплантации. На сегодняшний день эмбрион рассматривается как саморегулирующая единица, которая может определять свое будущее, при этом ПИФ играет важную роль в этом процессе.

### **Предимплантационный фактор — биологический маркер толерантности эмбриона**

Вероятность того, что ПИФ играет важную роль в определении судьбы эмбриона, исследовалась и была доказана в моделях на мышах, коровах и эмбрионах человека<sup>55,56</sup>. Определение ПИФ в культуре клеток сочетается с жизнеспособностью эмбриона, а после его переноса — с благоприятным исходом беременности. Недавно были получены дополнительные доказательства, что вероятность благоприятного исхода беременности зависит от наличия ПИФ в культуре клеток эмбриона человека. Перенос одного или нескольких эмбрионов при отсутствии ПИФ в культуре клеток у 100% пациенток сопровождался потерей беременности. Этот аспект биологической активности ПИФ делает его потенциальным маркером благоприятного исхода беременности, изучение которого в настоящее время проводится в многоцентровых клинических исследованиях (*Clinicaltrials.gov*).

Хорошо изучено использование  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в качестве биомаркера беременности. Он секретируется при экспрессии генома эмбриона и определяется в кровотоке матери уже через несколько дней после имплантации. Однако обнаружение ХГЧ не подтверждает жизнеспособности беременности, так как при неразвивающейся беременности ХГЧ достаточно часто определяется в сыворотке крови<sup>50</sup>. В связи с этим ПИФ может стать более информативным биомаркером, имеющим практические преимущества в сравнении с ХГЧ. Динамическое наблюдение, сопровождаемое оценкой уровня ПИФ<sup>50</sup> за пациентками с риском повторного ПНБ, показало, что ПИФ исчезал из крови матери за 2–3 нед до снижения уровня ХГЧ и возникновения клинических симптомов спонтанного абортa. При этом ХГЧ в сыворотке крови определялся у всех пациенток. При неразвивающейся беременности выявлялся ХГЧ, однако ПИФ отсутствовал<sup>50</sup>. Кроме того, выявление ПИФ в сыворотке крови матери через 4 дня после переноса эмбриона у 71% пациенток сочеталось

с рождением живого ребенка, в то время как при его отсутствии — только у 3%. ПИФ может быть обнаружен в сыворотке крови матери при специфическом исследовании методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень ПИФ увеличивается в I триместре, во II триместре выходит на плато, а в III триместре снижается. Модель беременности у коров наиболее близка по характеристикам к беременности человека. Мы опубликовали данные, согласно которым через 10 дней после искусственной инсеминации выявление ПИФ у 91% женщин сопровождалось рождением в дальнейшем живого ребенка, а на 20-й день в дальнейшем частота рождения живого ребенка достигала 100%.

Таким образом, выявление ПИФ связано с благоприятными исходами беременности. До имплантации источником ПИФ является эмбрион, а после имплантации — плацента и, возможно, плод, что подтверждается иммуногистохимическими исследованиями и определением антител к ПИФ<sup>57, 58</sup>.

### **Предимплантационный фактор способствует развитию эмбриона и предотвращает привычное невынашивание беременности, возникающее при гибели эмбриона, вызванной воздействием компонентов сыворотки**

Жизнеспособность эмбриона зависит от наличия ПИФ. При наличии моноклональных антител к ПИФ отмечается высокая частота гибели эмбриона, этот эффект зависит от количества антител<sup>55</sup>. ПИФ обеспечивает жизнеспособность эмбриона (мыши, коровы, лошади) за счет аутотрофного влияния<sup>55</sup>. Специфичность была показана с помощью использования в качестве контроля рандомизированного пептида, который был лишен способности к связыванию. В модели ЭКО у коров, в которой при изолированном культивировании сразу несколько эмбрионов становятся бластоцистами, ПИФ дополнительно ускоряет их развитие, преодолевая блокировку, возникающую при культивировании большой группы эмбрионов<sup>59</sup>.

Проведено исследование защитной роли ПИФ в сохранении эмбриона в потенциально враждебной среде. При привычном невынашивании беременности эмбрион подвергается воздействию циркулирующих в кровотоке токсинов, антител и свободных радикалов. ПИФ осуществляет прямую защиту эмбриона, предупреждая повреждение эмбриона сывороткой крови, содержащей указанные выше токсины, при добавлении ее к культуре клеток. При этом эффект дозозависим<sup>59</sup>. Обычно это небольшие молекулы с молекулярной массой менее 3 кДа (свободные радикалы, токсины). В отличие от крупномолекулярных соединений (антител и других белков), которые увеличивают риск гибели эмбриона, ПИФ взаимодействует с эмбрионом и воздействует на специфические участки, стимулируя рост и его защитные свойства. Специфические цели действия ПИФ были определены с помощью аффинной хроматографии с последующей количественной масс-спектрометрией экстракта 10-дневных эмбрионов мыши. Этот метод позволил выявить целый ряд классов белков, в основном связанных с оксидативным стрессом (белковую дисульфидную изомеразу/тиоредоксин), и белков теплового шока, участвующих в предупреждении нарушения фолдинга белков и формирования актина/тубулина цитоскелета сосудов нервной трубки. К 10-му дню (соответствует 8–9 нед беременности у человека) эмбрион переходит от гипоксического к оксигенированному состоянию благодаря формированию ранней плаценты. ПИФ играет важную защитную роль в процессе плацентации. Тиоредоксин защищает эмбрион от нарушений развития в гипергликемической среде<sup>60</sup>.

Было показано, что антитела к белку теплового шока отрицательно влияют на развитие культуры эмбрионов<sup>61</sup>.

### **Имплантация — сложный процесс, координируемый эмбрионом, но зависящий от распознавания организмом матери**

Успешная имплантация требует тесного контакта между трофобластом и децидуальной оболочкой. Нарушение подготовки эндометрия к имплантации при привычном невынашивании беременности встречается часто. Секретируемый эмбрионом ПИФ способствует повышению рецептивной способности эндометрия и совместно с экспрессией других молекул создает благоприятные условия для имплантации.

Мы провели исследование, чтобы определить, влияет ли ПИФ на содержание  $\beta$ -интегрина — основного белка, который подвергается *up*-регуляции во время «окна имплантации» в эндометрии. Добавление ПИФ к культуре эпителиальных клеток увеличивает экспрессию  $\beta$ -интегрина, однако в стромальных клетках этот эффект отсутствует<sup>62</sup>. Интересно, что подобный эффект возникает вне зависимости от наличия прогестерона. Следовательно, для получения ответного сигнала организма матери к имплантации необходим специфический сигнал эмбриона. Другие авторы показали, что после прикрепления эмбриона к эндометрию происходит изменение экспрессии большого количества генов<sup>63</sup>. Однако изменения экспрессии генов происходят только на специфических участках и отсутствуют в областях, расположенных далеко от места имплантации. Таким образом, **эмбрион способен усиливать рецептивность эндометрия, и происходит это до имплантации.**

Мы изучили влияние ПИФ на имплантацию с помощью глобального генного и белкового анализов модели стромальных клеток, подвергавшихся воздействию эстрогенов и прогестерона (модель HESC)<sup>62, 66</sup>. Примечательно, что пептид действовал как провоспалительный фактор. Это очень интересно, учитывая, что для раздраженного эндометрия характерна более высокая частота удачной имплантации при переносе эмбрионов в полость матки<sup>65</sup>. Кроме того, ПИФ активирует молекулы адгезии, которые способствуют прикреплению эмбриона и регулируют процессы апоптоза, что имеет решающее значение в процессе имплантации. Разделение и отделение стромальных клеток обеспечивает эффективную инвазию трофобласта. ПИФ регулирует местный иммунитет для удаления клеток, подвергшихся апоптозу, которые способствовали бы формированию агрессивной провоспалительной среды вокруг эмбриона. ПИФ также оказывает антипатогенное действие путем модуляции толл-подобных рецепторов (TLR), чем уменьшает риск развития неполноценной имплантации.

Примечательно, что в модели HESC ПИФ способствует действию нейрональных протеинов, которые, судя по всему, защищают нотохорду — первую структуру нервной системы эмбриона<sup>64</sup>. Таким образом, ПИФ может предотвращать неблагоприятное воздействие внутренней среды организма матери на эмбрион.

Сам эндометрий может выступать в качестве враждебного окружения для эмбриона. В модели клеток эндометрия лошади ПИФ уменьшал воспалительные изменения, вызванные влиянием бактериального липополисахарида, путем угнетения секреции простагландина  $F_{2\alpha}$ . Выраженность его действия

коррелировала с уровнем прогестерона в циркулирующей крови<sup>66</sup>. Таким образом, ПИФ может предотвращать нарушение имплантации — наиболее уязвимого периода размножения.

После успешной имплантации происходит формирование децидуальной оболочки. При исследовании влияния ПИФ на культивированные децидуальные клетки в культуре было выявлено стимулирующее влияние на гены, участвующие в защите от неблагоприятного воздействия среды<sup>64</sup>. При привычном невынашивании большинство потерь беременности происходит в ранние сроки. При нормальном развитии эмбриона децидуальная оболочка обеспечивает поддержку для трофобласта, при этом ПИФ позволяет свести к минимуму неблагоприятные воздействия на эмбрион.

Последним этапом взаимодействия организма матери и плода, который решает дальнейшую судьбу беременности, является этап адгезии и инвазии трофобласта. Обнаружено, что ПИФ способствует инвазии трансформированных клеток трофобласта<sup>67</sup>. Однако неизвестно, возникает ли аналогичный эффект в первичных клетках трофобласта. В недавно проведенном исследовании было обнаружено, что ПИФ способствует первичной инвазии ворсин трофобласта. Также механистически было показано, что влияние ПИФ на процесс инвазии происходит путем воздействия на соотношение матриксных металлопротеиназ/тканевого ингибитора металлопротеиназы-1/интегринов через сложные специфические механизмы. Дальнейшие результаты показали, что экспрессия ПИФ в трофобласте возникает через короткий промежуток времени после имплантации (5-я неделя гестации и позже) и локализуется преимущественно во вневорсинчатом (инвазивном) трофобласте. НК-клетки эндометрия контролируют избыточную инвазию трофобласта и могут стимулировать иммунные механизмы отторжения плода. Последовательный анализ в условиях *ex vivo* показал, что ПИФ, секретлируемый трофобластом, взаимодействует с НК-клетками эндометрия и поглощается ими при определении на 10-й, 12-й и 14-й день гестации у мышей. Однако на 14-й день ПИФ-положительные частицы высвобождались из НК-клеток матки. Таким образом, враждебность окружения во время беременности может быть обусловлена НК-клетками матки. Однако при достижении срока родов уровень ПИФ снижается, что дает возможность развиться феномену отторжения. Зависимость экспрессии ПИФ от гестационного возраста (низкая экспрессия при доношенном сроке беременности и полное отсутствие экспрессии в плаценте при преждевременных родах) подтверждает эту гипотезу.

### **Роль предимплантационного фактора в общей иммунной регуляции**

Репродукция зависит от иммунных механизмов, а не наоборот. Системный иммунитет изменяется практически сразу же после оплодотворения. Поскольку ПИФ обнаруживается в кровотоке матери до момента имплантации, мы исследовали регуляторное влияние этого пептида на иммунитет<sup>58, 68, 69</sup>. Результаты показали, что ПИФ играет важную роль в регуляции иммунной толерантности организма матери, не влияя на защитные иммунные механизмы. Целями ПИФ являются специфические клетки системного иммунитета, оказывающие влияние на продукцию цитокинов и экспрессию генов. ПИФ связывается с нативными CD14<sup>+</sup>-клетками моноцитарного/нейтрофильного ряда и с Т- и В-клетками после активации, смещая соотношение и экспрессию цитокинов в сторону Th2-типа иммунного ответа. ПИФ активирует гены системы

HLA, ответственные за развитие иммунологической толерантности как нативных, так и индуцированных антителами CD3/CD28-моноклеарных клеток периферической крови. В нативных клетках ПИФ стимулирует экспрессию антипатогенных генов, связанных с активностью макрофагов и НК-клеток. В рамках приобретенного иммунитета ПИФ контролирует гены, принимающие участие в регуляции оксидативного стресса, нарушении фолдинга протеинов и активации тромбоцитов. Таким образом, эмбрион, выступая в качестве антигена малого размера, испускает лишь небольшое количество сигналов иммунной системе матери о своем присутствии, чтобы обеспечить успешную имплантацию. Однако в случае возникновения неблагоприятных условий со стороны организма матери ПИФ обеспечивает двойной защитный эффект. Во-первых, ПИФ способствует сохранению эмбриона, во-вторых, ПИФ может поддерживать иммунную систему матери для борьбы с патогенами и заболеваниями. Исследование взаимодействия ПИФ и протеинов показало многоплановое влияние, чему способствует высокая гибкость складчатой структуры пептидов. Эти наблюдения позволяют объяснить выраженные отличия влияния ПИФ на врожденный и приобретенный иммунитет.

### **Помогает ли эмбрион сам себе и матери предотвращать неблагоприятные явления беременности с помощью предимплантационного фактора?**

При привычном невынашивании беременности, особенно при избыточной активации НК-клеток, ПИФ значительно снижает их токсичность независимо от того, повышен или нормален их уровень в кровотоке матери.

Для лечения ПНБ было предложено использовать Ig и Интралипид<sup>®</sup>. Было показано, что низкие дозы ПИФ оказывают сходное ингибирующее действие по сравнению с высокими дозами обоих агентов<sup>69</sup>. Эффект ПИФ не прямой, реализуется за счет экспрессии CD69<sup>+</sup> НК-клеток — основного маркера активации НК-клеток. В связи с этим защита эмбриона возможна путем блокирования цитотоксичности сыворотки крови и НК-клеток, что позволяет избежать потери беременности<sup>59</sup>.

Для того чтобы подтвердить возможную роль ПИФ в контроле системного иммунологического ответа, было проведено исследование, в котором авторы оценивали связывание ПИФ и влияние на цитокины моноклеарных клеток периферической крови пациенток, имевших более 10 спонтанных аборт в анамнезе и ни одного случая рождения живого ребенка. По результатам были выявлены значимые отличия в способности к связыванию и соотношении продуцируемых цитокинов в сравнении с контрольной группой здоровых женщин. Таким образом, ПИФ может использоваться для выявления пациенток с нарушениями системного иммунного ответа, лежащими в основе развития ПНБ.

### **Уроки, полученные при исследовании действия предимплантационного фактора на моделях иммунных нарушений вне беременности**

Учитывая, что беременность является слишком сложной моделью для изучения действия определенных биологических субстанций, для оценки действия ПИФ использовались биологические модели вне беременности. Недавно появились сообщения, что активность целого ряда аутоиммунных заболеваний на фоне беременности снижается (за исключением случаев тяжелого течения болезни)<sup>70,71</sup>. Было установлено, что ПИФ улучшает

картину около 20 различных биологических моделей аутоиммунных заболеваний/трансплантаций вне беременности. Учитывая, что ПИФ оказывает как системные, так и местные иммунорегуляторные эффекты, неудивительно, что он может влиять на другие аутоиммунные процессы. На моделях ювенильного сахарного диабета и нейровоспалительных заболеваний было отмечено защитное действие на органы-мишени — поджелудочную железу и спинной мозг, а также влияние на уровень циркулирующих цитокинов и фенотип иммунных клеток. Как и во время беременности, **основными механизмами защиты являются угнетение процессов оксидативного стресса, нарушение фолдинга белков и контроль функций макрофагов.**

Для процессов репродукции чрезвычайно важно развитие толерантности к эмбриону без возникновения опасной для организма матери иммуносупрессии. Использование модели «трансплантат против хозяина» позволило нам исследовать предпосылки этого явления *in vivo*<sup>72,73</sup>. Полуаллогенные мезенхимальные стволовые клетки пересаживали в организм мыши в момент, когда ее иммунные клетки были почти полностью разрушены воздействием радиации. Терапия с использованием ПИФ предотвращала возникновение или способствовала обратному развитию повреждений кожи, печени и толстой кишки в отдаленной перспективе. Учитывая, что беременность в большинстве случаев является полу- или полностью аллогенной, эти экспериментальные модели подтверждают данные наблюдений, согласно которым ПИФ играет важную роль в развитии иммунологической толерантности. ПИФ также оказывает защитное действие на полностью аллогенный трансплантат, предупреждая развитие реакции «трансплантат против хозяина». Донорские эмбрионы при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий также генетически чужеродны, и ПИФ играет важную роль в развитии толерантности иммунной системы матери. Он также увеличивает эффективность ауто-трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, облегчая их приживление в организме. Вероятно, аналогичную роль ПИФ играет и при имплантации эмбриона. Таким образом, исследование действия ПИФ на биологических моделях вне беременности дает возможность подтвердить многоплановую роль этого пептида в обеспечении благоприятных исходов беременности.

## ВЫВОДЫ

В целом всестороннее представление о взаимодействии системы «эмбрион—мать» позволяет оценить важность роли эмбриона и вырабатываемого им ПИФ для процесса успешной репродукции.

1. Эмбрион, будучи наполовину чужеродной структурой для организма матери, должен поддерживать свое развитие в неблагоприятной среде. Он имеет генетически обусловленный потенциал к саморазрушению, в связи с чем эмбрионы низкого качества не развиваются. Кроме того, эмбрион обладает аутоτροφными свойствами.
2. Подготовка матки позволяет создать благоприятные условия для эмбриона.
3. Стимуляция инвазии трофобласта обеспечивает эффективное взаимодействие между эмбрионом и организмом матери.
4. Регуляция системного иммунитета эмбрионом играет двойственную роль: эмбрион защищает себя и помогает организму матери в защите

от внешних патогенных факторов. Понимание этих фундаментальных процессов обеспечивает прочную основу для разработки эффективных диагностических и лечебных мероприятий при привычном невынашивании беременности. Наконец, взгляд на беременность как на состояние, направленное на создание максимальных условий для развития эмбриона, улучшает наше понимание и позволяет усовершенствовать тактику ведения ПНБ и других патологических состояний во время беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beer A.E., Billingham R.E., Yang S.L. Maternally induced transplantation immunity, tolerance, and runt disease in rats // *J. Exp. Med.* 1973. Vol. 135. P. 808–826.
2. Billingham R.E., Head J.R. Recipient treatment to overcome the allograft reaction, with special reference to nature's own solution // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1986. Vol. 224. P. 159–185.
3. Hansel W., Hickey G.J. Early pregnancy signals in domestic animals // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988. Vol. 541. P. 472–484.
4. Weitlauf H.M. Embryonic signaling at implantation in the mouse // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989. Vol. 294. P. 359–376.
5. Soares M.J. The prolactin and growth hormone families: Pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004. Vol. 2. P. 51.
6. Moffett A., Loke Y.W. The immunological paradox of pregnancy: A reappraisal // *Placenta.* 2004. Vol. 25. P. 1–8.
7. Wright J.M., Kiracofe G.H., Beeman K.B. Factors associated with shortened estrous cycles after abortion in beef heifers // *J. Anim. Sci.* 1988. Vol. 66. P. 3185–3189.
8. Alizadeh Z., Kageyama S., Aoki F. Degradation of maternal mRNA in mouse embryos: Selective degradation of specific mRNAs after fertilization // *Mol. Reprod. Dev.* 2005. Vol. 72. P. 281–290.
9. Sharma S., Murphy S.P., Barnea E.R. Genes regulating implantation and fetal development: A focus on mouse knockout models // *Front. Biosci.* 2006. Vol. 11. P. 2123–2137.
10. Piccinni M.P., Scaletti C., Mavilia C., Lazzeri E. et al. Production of IL-4 and leukemia inhibitory factor by T cells of the cumulus oophorus: A favorable microenvironment for preimplantation embryo development // *Eur. J. Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 2431–2437.
11. O'Neill C. Partial characterization of the embryo-derived platelet-activating factor in mice // *J. Reprod. Fertil.* 1985. Vol. 75. P. 375–380.
12. O'Neill C. Thrombocytopenia is an initial maternal response to fertilization in mice // *J. Reprod. Fertil.* 1985. Vol. 73. P. 559–566.
13. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D., Sansom D.M. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell subset // *Immunology.* 2004. Vol. 112. P. 38–43.
14. Turner K., Horobin R.W. Permeability of the mouse zona pellucida: A structure-staining-correlation model using coloured probes // *J. Reprod. Fertil.* 1997. Vol. 111. P. 259–265.
15. Block J., Hansen P.J. Interaction between season and culture with insulin-like growth factor-1 on survival of in vitro produced embryos following transfer to lactating dairy cows // *Theriogenology.* 2007. Vol. 67. P. 1518–1529.
16. Diaz-Cueto L., Stein P., Jacobs A., Schultz R.M. et al. Modulation of mouse preimplantation embryo development by acrogranin (epithelin/granulin precursor) // *Dev Biol.* 2000. Vol. 217. P. 406–418.
17. Jousan F.D., Oliveira L.J., Hansen P.J. Short-Term culture of in vitro produced bovine preimplantation embryos with insulin-like growth factor-i prevents heat shock-induced apoptosis through activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt pathway // *Mol. Reprod. Dev.* 2008. Vol. 75. P. 681–688.

18. Kawamura K., Fukuda J., Kumagai J., Shimizu Y. et al. Gonadotropinreleasing hormone I analog acts as an antiapoptotic factor in mouse blastocysts // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. P. 4105–4116.
19. Kawamura K., Kawamura N., Kumagai J., Fukuda J. et al. Tumor necrosis factor regulation of apoptosis in mouse preimplantation embryos and its antagonism by transforming growth factor alpha/phosphatidylinositol 3-kinase signaling system // *Biol. Reprod.* 2007. Vol. 76. P. 611–618.
20. Wei Z., Park K.W., Day B.N., Prather R.S. Effect of epidermal growth factor on preimplantation development and its receptor expression in porcine embryos // *Mol. Reprod. Dev.* 2001. Vol. 60. P. 457–462.
21. Xu J.S., Lee Y.L., Lee K.F., Kwok K.L. et al. Embryotrophic factor-3 from human oviductal cells enhances proliferation, suppresses apoptosis and stimulates the expression of the beta1 subunit of sodium-potassium ATPase in mouse embryos // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 2919–2926.
22. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure I: Immunological factors // *Hum. Reprod. Update*. 2001. Vol. 7. P. 113–134.
23. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy // *Immunol. Today*. 1997. Vol. 18. P. 478–482.
24. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. P. 389–396.
25. Kralickova M., Sima P., Rokyta Z. Role of the leukemia-inhibitory factor gene mutations in infertile women: The embryo-endometrial cytokine cross talk during implantation — a delicate homeostatic equilibrium // *Folia Microbiol. (Praha)*. 2005. Vol. 50. P. 179–186.
26. Aplin J.D., Kimber S.J. Trophoblast-uterine interactions at implantation // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004. Vol. 2. P. 48.
27. Sadek K.H., Cagampang F.R., Bruce K.D., Shreeve N. et al. Variation in stability of housekeeping genes in endometrium of healthy and polycystic ovarian syndrome women // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 251–256.
28. Borthwick J.M., Charnock-Jones D.S., Tom B.D., Hull M.L. et al. Determination of the transcript profile of human endometrium // *Mol. Hum. Reprod.* 2003. Vol. 9. P. 19–33.
29. Quezada S., Avellaira C., Johnson M.C., Gabler F. et al. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1017–1026.
30. Horcajadas J.A., Pellicer A., Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: New times, new opportunities // *Hum. Reprod. Update*. 2007. Vol. 13. P. 77–86.
31. Milne S.A., Perchick G.B., Boddy S.C., Jabbour H.N. Expression, localization, and signaling of PGE2 and EP2/EP4 receptors in human nonpregnant endometrium across the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 4453–4459.
32. Francis J., Rai R., Sebire N.J., El-Gaddal S. et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome // *Mol. Hum. Reprod.* 2006. Vol. 12. P. 435–442.
33. Buckingham K.L., Stone P.R., Smith J.F., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid—Is there a correlation with IVF implantation failure? // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 728–734.
34. Ntrivalas E.I., Bowser C.R., Kwak-Kim J., Beaman K.D. et al. Expression of killer immunoglobulin-like receptors on peripheral blood NK cell subsets of women with recurrent spontaneous abortions or implantation failures // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 53. P. 215–221.
35. Pinkas H., Fisch B., Tadir Y., Ovadia J. et al. Immunosuppressive activity in culture media containing human oocytes fertilized in vitro // *Arch. Androl.* 1992. Vol. 28. P. 53–59.

36. Fortin M., Ouellette M.J., Lambert R.D. TGF- $\beta$ 2 and PGE2 in rabbit blastocoelic fluid can modulate GM-CSF production by human lymphocytes // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 38. P. 129–139.
37. Cameo P., Srisuparp S., Strakova Z., Fazleabas A.T. Chorionic gonadotropin and uterine dialogue in the primate // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004. Vol. 2. P. 50.
38. O'Neill C. The role of paf in embryo physiology // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11. P. 215–228.
39. Roudebush W.E., Winingar J.D., Jones A.E., Wright G. et al. Embryonic plateletactivating factor: An indicator of embryo viability // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 1306–1310.
40. Ohnuma K., Ito K., Takahashi J., Nambo Y. et al. Partial purification of mare early pregnancy factor // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 51. P. 95–101.
41. Athanasas-Platsis S., Somodevilla-Torres M.J., Morton H., Cavanagh A.C. Investigation of the immunocompetent cells that bind early pregnancy factor and preliminary studies of the early pregnancy factor target molecule // *Immunol. Cell Biol.* 2004. Vol. 82. P. 361–369.
42. Akyol S., Gercel-Taylor C., Reynolds L.C., Taylor D.D. HSP-10 in ovarian cancer: Expression and suppression of T-cell signaling // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 101. P. 481–486.
43. Fuzzi B., Rizzo R., Crisculi L., Noci I. et al. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32. P. 311–315.
44. Bainbridge D., Ellis S., Le Bouteiller P., Sargent I. HLA-G remains a mystery // *Trends Immunol.* 2001. Vol. 22. P. 548–552.
45. Gomez-Lozano N., De Pablo R., Puente S., Vilches C. Recognition of HLA-G by the NK cell receptor KIR2DL4 is not essential for human reproduction // *Eur. J. Immunol.* 2003. Vol. 33. P. 639–644.
46. Yan W.H., Fan L.A., Yang J.Q., Xu L.D. et al. HLA-G polymorphism in a Chinese Han population with recurrent spontaneous abortion // *Int. J. Immunogenet.* 2006. Vol. 33. P. 55–58.
47. Crisculi L., Rizzo R., Fuzzi B., Melchiorri L. et al. Lack of Histocompatibility Leukocyte Antigen-G expression in early embryos is not related to germinal defects or impairment of interleukin-10 production by embryos // *Gynecol. Endocrinol.* 2005. Vol. 20. P. 264–269.
48. Barnea E.R., Lahijani K.I., Roussev R., Barnea J.D. et al. Use of lymphocyte platelet binding assay for detecting a preimplantation factor: A quantitative assay // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 133–138.
49. Rosario G.X., Modi D.N., Sachdeva G., Manjramkar D.D. et al. Morphological events in the primate endometrium in the presence of a preimplantation embryo, detected by the serum preimplantation factor bioassay // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 61–71.
50. Coulam C.B., Roussev R.G., Thomason E.J., Barnea E.R. Preimplantation factor (PIF) predicts subsequent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 34. P. 88–92.
51. Roussev R.G., Coulam C.B., Kaider B.D., Yarkoni M. et al. Embryonic origin of preimplantation factor (PIF): Biological activity and partial characterization // *Mol. Hum. Reprod.* 1996. Vol. 2. P. 883–887.
52. Roussev R.G., Barnea E.R., Thomason E.J., Coulam C.B. A novel bioassay for detection of preimplantation factor (PIF) // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 33. P. 68–73.
53. Barnea E.R., Simon J., Levine S.P., Coulam C.B. et al. Progress in characterization of preimplantation factor in embryo cultures and in vivo // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 95–99.
54. Barnea E.R. Insight into early pregnancy events: The emerging role of the embryo // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 51. P. 319–322.
55. Stamatkin C.W., Roussev R.G., Stout M., Absalon-Medina V. et al. PreImplantation Factor (PIF) correlates with early mammalian embryo development-bovine and murine models // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. P. 63.

56. Keramitsoglou T., Mentorou C., Promponas E., Perros G.P.T. et al. Preimplantation Factor (PIF\*) contributes significantly to the prediction of pregnancy after single embryo transfer // Joint International Congress of Asri and Esri. Hamburg, Germany, 2012.
57. Ramu S., Stamatkin C., Timms L., Ruble M. et al. PreImplantation Factor (PIF\*) detection in maternal circulation in early pregnancy correlates with live birth (bovine model) // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. P. 105.
58. Barnea E.R. Applying embryo-derived immune tolerance to the treatment of immune disorders // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1110. P. 602–618.
59. Stamatkin C.W., Roussev R.G., Stout M., Coulam C.B. et al. Preimplantation factor negates embryo toxicity and promotes embryo development in culture // *Reprod. Biomed. Online.* 2011. Vol. 23. P. 517–524.
60. Yang P., Reece E.A. Role of HIF-1 $\alpha$  in maternal hyperglycemia-induced embryonic vasculopathy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204. P. 332. e1–e7.
61. Matwee C., Kamaruddin M., Betts D.H., Basrur P.K. et al. The effects of antibodies to heat shock protein 70 in fertilization and embryo development // *Mol. Hum. Reprod.* 2001. Vol. 7. P. 829–837.
62. Barnea E.R., Kirk D., Paidas M.J. Preimplantation Factor (PIF\*) promoting role in embryo implantation: Increases endometrial Integrin- $\alpha$ 2 $\beta$ 3 and amphiregulin and epiregulin while reducing betacellulin expression via MAPK in decidua // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. Vol. 10. P. 50.
63. Kashiwagi A., Digirolamo C.M., Kanda Y., Niikura Y. et al. The postimplantation embryo differentially regulates endometrial gene expression and decidualization // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148. P. 4173–4184.
64. Paidas M.J., Krikun G., Huang S.J., Jones R. et al. A genomic and proteomic investigation of the impact of preimplantation factor on human decidual cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. P. 459. e1–e8.
65. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A. et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 2030–2036.
66. Kember J., Nash D., Barnea E.R. PreImplantation Factor (PIF\*) displays developmental-related evolving immune anti-inflammatory response of equine endometrial explants in vitro // *British Equine Veterinary Association (Beva) Congress.* Birmingham, UK, 2012.
67. Duzycj C.M., Barnea E.R., Li M., Huang S.J. et al. Preimplantation factor promotes first trimester trophoblast invasion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 402. e1–e4.
68. Barnea E.R., Kirk D., Ramu S., Rivnay B. et al. PreImplantation Factor (PIF) orchestrates systemic antiinflammatory response by immune cells: Effect on peripheral blood mononuclear cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 207. P. 313. e1–e11.
69. Roussev R., Dons'koi B., Stamatkin C., Ramu S. et al. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: Implications for recurrent pregnancy loss therapy // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 26. P. 79–87.
70. Barnea E.R., Rambaldi M., Paidas M.J., Mecacci F. Reproduction and autoimmune disease: Important translational implications from embryo-maternal interaction // *Immunotherapy.* 2013. Vol. 5. P. 769–780.
71. Paidas M.J., Annunziato J., Romano M., Weiss L. et al. Pregnancy and Multiple Sclerosis (MS): A Beneficial Association. Possible therapeutic application of embryo-specific Pre-Implantation Factor (PIF\*) // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68. P. 456–464.
72. Azar Y., Shainer R., Almogi-Hazan O., Bringer R. et al. PreImplantation factor reduces graft-versus-host disease by regulating immune response and lowering oxidative stress (Murine Model) // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013. Vol. 19. P. 519–528.
73. Shainer R., Azar Y., Almogi-Hazan O., Bringer R. et al. Immune regulation and oxidative stress reduction by preimplantation factor following syngeneic or allogeneic bone marrow transplantation // *Conference Papers in Medicine* 2013. P. 1–8.

## ГЕНЕТИКА СПОНТАННЫХ АБОРТОВ

---

Джо Лейг Симпсон

### ВВЕДЕНИЕ

Генетические факторы являются самой распространенной причиной спонтанных аборт. От 50 до 80% выкидышей в I триместре ассоциированы с хромосомными аномалиями. Роль других возможных причин, таких как моногенные мутации или полигенные факторы, в этиологии спонтанных аборт практически не изучена. В этой главе мы ограничимся обсуждением частоты и описанием наиболее часто встречающихся генетических причин спонтанных и рецидивирующих аборт. Мы не будем рассматривать основу так называемых негенетических причин ПНБ, включая наследственные и ненаследственные тромбофилии.

### ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ ЭМБРИОНА ДО ИМПЛАНТАЦИИ

Частота потерь эмбриона в доимплантационном периоде, как давно известно, очень высока<sup>1</sup>. Около 50–80% морфологически нормальных эмбрионов имеют количественные аномалии хромосом (анеуплоидию или полиплоидию), причем частота их встречаемости зависит от возраста матери. Это подтверждается данными предимплантационной генетической диагностики (ПГД)<sup>2</sup>. Эмбрионы оценивались методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием 5–7 специфических хромосомных зондов. Сравнительная геномная гибридизация (СГГ) на микрочипах и однонуклеотидный полиморфизм — основные методы, позволяющие выявить анеуплоидии всех 24 хромосом, показали, что у женщин в возрасте старше 43 лет частота анеуплоидии составляет 85–100%<sup>3</sup>. Эти данные соответствуют частоте анеуплоидии сперматозоидов, составляющей 6% у потенциально здоровых мужчин<sup>4</sup> и 20% анеуплоидии ооцитов, полученных во время ЭКО. Частота анеуплоидии эмбрионов и ооцитов увеличивается с возрастом матери.

Неудивительно, что хромосомные аномалии чаще встречаются в морфологически измененных эмбрионах в сравнении с нормальными<sup>2</sup>. Использование метода FISH с 5–7 специфическими хромосомными зондами позволило выявить аномалии у 75% морфологически нормальных эмбрионов на стадии дробления<sup>2</sup>. Современных исследований, использующих метод СГГ на микрочипах с оценкой 24 хромосом в когорте морфологически измененных эмбрионов, согласно нашим данным, нет.

## ХРОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОМ СПОНТАННОМ АБОРТЕ

### ЧАСТОТА

Данные о частоте хромосомных аномалий более чем в 50% клинически подтвержденных потерь беременности изначально базировались на анализе абортивного материала после самопроизвольных выкидышей<sup>6–8</sup>. Если биопсия ворсин хориона (БВХ) проводится после ультразвукового подтверждения гибели эмбриона, частота их выявления составляет 75–90%<sup>9,10</sup>. На современном этапе исследования проводятся путем СГГ, преимуществами которой являются отсутствие необходимости культивирования клеток и возможность выявления хромосомных аномалий в абортивном материале на более высоком уровне, чем при кариотипировании (чувствительность — 5–7 Mb). Шеффер (*Schaeffer*) и соавт.<sup>11</sup> провели СГГ на микрочипах 41 образца абортивного материала, кариотип которого был предварительно изучен и признан нормальным. В результате невыявленные хромосомные аномалии были обнаружены в четырех случаях из 41. Суммируя полученные результаты и данные БВХ, выполненной после гибели эмбриона, можно с уверенностью сказать, что частота хромосомных аномалий у женщин в возрасте 35 лет и старше составляет 60–75%.

Во II триместре хромосомные аномалии встречаются значительно реже, и частота их не известна. Некоторые замершие беременности, выявленные во II триместре, по сути являются пропущенными случаями неразвивающейся беременности I триместра, когда эмбрион после гибели остается в матке. Давно известно, что гибель эмбриона может происходить за несколько недель до спонтанного изгнания продуктов зачатия из полости матки<sup>12</sup>. Хромосомные нарушения, обнаруженные у плодов при прерывании беременности во II триместре, идентичны тем, которые выявляются у детей, рожденных живыми: трисомия по хромосомам 13, 18 и 21, моносомия X-хромосомы и полисомия половых хромосом. Распространенность этих аномалий составляет приблизительно 15%.

Частота потерь беременности в III триместре (мертвоорождение) в результате хромосомных нарушений по данным кариотипирования составляет около 5%. Однако использование метода СГГ на микрочипах показывает более высокие цифры<sup>13</sup>. Это увеличение объясняется тем, что для кариотипирования необходима рост тканей мертворожденного в условиях *in vitro*, чего часто не происходит. Для проведения же СГГ это не является препятствием. Основные затруднения в определении частоты хромосомных аномалий связаны с мацерацией тканей плода, которой они подвергались в течение нескольких дней до родов. Хефлер (*Hefler*) и соавт.<sup>14</sup> обнаружили, что в 63% из 139 потерь беременности в III триместре наблюдалась мацерация тканей, которая препятствовала точной морфологической оценке и лишала возможности выполнения цитогенетических исследований. Вне зависимости от этого, частота хромосомных аномалий у мертворожденных ниже, чем показатель 0,6% у детей, рожденных живыми в общей популяции.

### СПЕКТР ХРОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПРИ АУТОСОМНОЙ ТРИСОМИИ

Трисомия аутосомных хромосом составляет приблизительно 50% цитогенетических нарушений при спонтанных абортах. Может наблюдаться

трисомия любой хромосомы. Представленные в табл. 3.1 данные предыдущих исследований актуальны и сегодня. Так, наиболее часто (в порядке убывания) отмечается трисомия по хромосомам 16, 22, 21, 15, 13 и 14. Трисомия по хромосоме 16 у детей, рожденных живыми, наблюдается редко (в немозаичной форме), но при абортax является самым частым нарушением. Эти шесть хромосом в своей совокупности служат причиной возникновения трисомий в 70% случаев, что является важным вопросом при проведении ПГД. Когда встречаются варианты менее распространенных анеуплоидий, они часто оказываются связанными с одной из указанных выше трисомий (двойная трисомия). Таким образом, изучение только обозначенных аутосомных трисомий в сочетании с трисомиями по X- и Y-хромосомам (т.е. 9 хромосом) действительно позволяет обнаружить 90% анеуплоидий у эмбрионов при ПГД. Менее ясно, насколько это применимо в случае клинически доказанных спонтанных потерь беременности.

Таблица 3.1

**Хромосомный набор при спонтанных абортax, распознанный клинически в I триместре**

Хромосомный набор	Распространенность, %	Доля, %
Норма: 46,XX или 46,XY		54,1
Триплоидия		7,7
69,XXX	2,7	
69,XYX	0,2	
69,XXY	4,0	
Другие	0,8	
Тетраплоидия:		2,6
92,XXXX	1,5	
92,XXYY	0,55	
Не установлено	0,55	
Моносомия X		18,6
Структурные аномалии		1,5
Полисомия половых хромосом:		0,2
47,XXX	0,05	
47,XXY	0,15	
Аутосомные моносомии (G)		0,1
Аутосомные трисомии для хромосом:		22,3
1	0	
2	1,11	
3	0,25	
4	0,64	
5	0,04	

Окончание таблицы 3.1

Хромосомный набор	Распространенность, %	Доля, %
6	0,14	
7	0,89	
8	0,79	
9	0,72	
10	0,36	
11	0,04	
12	0,18	
13	1,07	
14	0,82	
15	1,68	
16	7,27	
17	0,18	
18	1,15	
19	0,01	
20	0,61	
21	2,11	
22	2,26	
Двойная трисомия	0,7	
Мозаичная трисомия	1,3	
Другие аномалии или не установлено	0,9	
		100,0

*Источник:* Комбинированные данные из нескольких исследований, собранные Simpson J., Bombard A. In: Edmunds D.K., ed. Spontaneous Abortion. Oxford : Blackwell, 1987. P. 51–76.

Взаимосвязь между морфологическими аномалиями плаценты, эмбриона и конкретной трисомией обычно не является явной. К осложнениям относятся неспецифические изменения ворсин хориона после гибели плода. Таким образом, проводимое в целях выявления анеуплоидии гистологическое исследование плаценты имеет низкую прогностическую ценность. Существует только несколько корреляций. Так, плод, имеющий не совместимую с жизнью трисомию, растет медленнее, чем при совместимой (в том числе трисомии по хромосомам 13, 18 и 21). В серии исследований копчико-теменной размер (КТР) плода, имеющего трисомию, совместимую с жизнью, составлял 20,65 мм по сравнению с 10,66 у плода при трисомии, не совместимой с жизнью<sup>15</sup>. Плоды с нелетальной формой трисомии живут дольше, чем плоды с летальной формой, имеют менее выраженную задержку роста либо наблюдается сочетание этих состояний.

Абортусы с нелетальными формами трисомий (по хромосомам 13, 18 и 21) часто имеют аномалии развития, характерные для живых доношенных

детей с подобными трисомиями<sup>15,16</sup>. Пороки развития могут быть более выраженными, чем наблюдаемые при исследовании абортивного материала искусственных прерываний беременности после проведенной пренатальной диагностики.

Распространенность большинства трисомий зависит от возраста матери, но в относительном плане этот показатель варьирует среди хромосом. Так, в прямой зависимости от возраста матери находятся ошибки мейоза I, которые в большинстве своем объясняют цитологическое возникновение трисомий. Доля трисомий, возникающих при мейозе I, и трисомий, связанных с мейозом II, отличается при различных вариантах анеуплоидий. Практически все случаи трисомий<sup>16</sup> имеют материнское происхождение и возникают при мейозе I<sup>17</sup>. Трисомия по хромосомам 13 и 21 в 90% случаев является материнской и обычно возникает при мейозе I. В то же время трисомия по хромосоме 18, имея в 90% случаев материнское происхождение, в 2/3 случаев является результатом мейоза II<sup>18,19</sup>. Эти данные, однако, основываются на методах исследования, которые на сегодняшний день больше не применяются. В частности ПГД анеуплоидии показала, что предварительное разделение хроматид обычно наблюдается при анализе полярных телец при ПГД. Иногда изменения касаются мейоза II. Новые данные свидетельствуют, что частота возникновения ошибок при мейозе I незначительно превышает таковую при мейозе II (41,7 и 35,2% соответственно). Одновременные ошибки мейоза I и мейоза II встречаются редко. Относительное распределение ошибок отличается от трисомии, выявленной на более поздних сроках беременности.

Материнские ошибки мейоза связаны не только с возрастом матери, но и с уменьшением или отсутствием мейотических рекомбинаций, которые зависят от синаптической передачи с включением гомологичных последовательностей<sup>18–21</sup>. Расположение рекомбинант на хромосоме и точное их происхождение являются ключевым фактором, что обсуждалось в других источниках<sup>22</sup>. Влияние возраста матери обычно объясняется тем, что яйцеклетки, подвергшиеся овуляции ранее на протяжении жизни, могли подвергаться генетическим рекомбинациям и, следовательно, быть менее восприимчивыми к неполному разделению хромосом<sup>23</sup>. Некоторое время назад стало понятно, что часто встречается преждевременное разделение хроматид яйцеклеток<sup>21</sup>.

Трисомии по акроцентрическим хромосомам (13, 14, 15, 21 и 22) в 10% случаев бывают связаны с отцовскими ошибками мейоза<sup>24</sup>. При трисомии по неacroцентрическим хромосомам отцовские ошибки мейоза встречаются как при мейозе I, так и при мейозе II<sup>25</sup>. Ошибки отцовского мейоза в 10% случаев сопровождаются трисомией хромосомы 21, а в некоторых случаях — трисомией хромосомы 2 у абортуса. Роль отцовской составляющей в возникновении других трисомий эмбриона незначительна.

### **Двойные трисомии**

Распространенность двойных трисомий у абортусов намного выше, чем этого можно было бы ожидать. Она варьирует больше, чем при других хромосомных нарушениях, что может отражать особенности культивирования или различие отдельных характеристик (возраста матери, срока гестации). Доля двойных трисомий обычно не превышает 1% от числа всех абортусов<sup>26,27</sup>, хотя, по данным недавно проведенного исследования с изучением 517 эмбрионов,

двойная трисомия была обнаружена в 2,2% из 321 случая успешного кариотипирования abortивного материала<sup>27</sup>.

Двойные трисомии наиболее часто затрагивают X-хромосому, но также могут иметь отношение к Y-хромосоме или аутосомам 21, 18, 16, 22, 13, 2, в порядке убывания (табл. 3.2). Диего-Альварез (*Diego-Alvarez*) и соавт.<sup>27</sup> обобщили данные 178 исследований двойных трисомий. У рожденных живыми детей было описано приблизительно 50 случаев двойных трисомий<sup>28</sup>. Обычно одна из добавочных хромосом — это X-хромосома, а другая — хромосомы 13, 18 или 21. Отличительной чертой при этом является более старший возраст матери<sup>26–28</sup>. По данным Диего-Альвареза, средний возраст матери составлял  $39,7 \pm 3,4$  года. Почти все описанные случаи были связаны с нарушениями мейоза у матери.

Таблица 3.2

### Рецидивирующие анеуплоидии: взаимосвязь между кариотипами последовательных абортусов

Хромосомный набор первых абортусов	Хромосомный набор повторных абортусов					
	норма	трисомия	моносомия	триплоидия	тетраплоидия	перестройки <i>de novo</i>
Норма	142	18	5	7	3	2
Трисомия	33	30	1	4	3	1
Моносомия X	7	5	3	3	0	0
Триплоидия	7	4	1	4	0	0
Тетраплоидия	3	1	0	2	0	0
Перестройки <i>de novo</i>	1	3	0	0	0	0

**Источник:** Warburton D., Kline J., Stein Z., Hutzler M. et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.* 1987. Vol. 41, N 3. P. 465–483. Срок гестации составлял  $8,7 \pm 2,2$  нед для случаев абортусов с двойной трисомией, по данным Редди (*Reddy*)<sup>26</sup>, по сравнению с  $10,1 \pm 2,9$  нед в случаях с трисомией одной хромосомы. В исследованиях Диего-Альвареза и соавт.<sup>27</sup> срок гестации при двойных трисомиях составлял  $8,2 \pm 1,7$  нед. Соотношение полов в обоих исследованиях было примерно одинаковым.

При изучении морфологических особенностей, как правило, выявляется анэмбриония<sup>26–27</sup> и только иногда эмбрион с нормальной морфологией. Как показало одно из исследований, в 5 случаях двойных трисомий из 7 никаких морфологических изменений обнаружено не было<sup>28</sup>, в одном случае была выявлена анэмбриония и только в последнем эмбрионе (48,XXX + 18) была обнаружена водянка плода.

### Триплоидии

При полиплоидии отмечается наличие более двух гаплоидных наборов хромосом. Немозаичная триплоидия ( $3n=69$ ) встречается чаще, чем тетраплоидия ( $4n=92$ ). Основной интерес представляет собой связь между диандрией (наследуемой по отцовской линии) и пузырьным заносом. Частичный пузырьный занос наблюдается при сосуществовании тканей пузырьного заноса

и плодной части. Частичный (триплоидный) занос следует отличать от более распространенного полного пузырного заноса. Полный пузырный занос отличается набором хромосом 46,XX, имеет исключительно андрогенное происхождение и состоит только из ткани ворсин<sup>29</sup>.

Изменения плаценты при диандрической триплоидии включают непропорционально большие размеры плодного мешка, очаговую (частичную) отечную дегенерацию плацентарных ворсинок и гиперплазию трофобласта<sup>30</sup>. Гидропические изменения плаценты прогрессируют, и, таким образом, на ранних сроках беременности их распознать затруднительно. Независимо от хромосомного статуса плацентарные ворсинки также подвергаются неспецифической гидропической дегенерации, что в дальнейшем приводит к гибели плода. Это затрудняет установление взаимосвязи между гистологическими изменениями и цитогенетическими находками. Пороки развития эмбриона/плода с установленной триплоидией включают дефект нервной трубки и омфалоцеле. Такие же нарушения наблюдаются и при триплоидии эмбриона, который удается доносить до срока родов. Также сообщалось о дисморфии лица и аномалиях развития конечностей<sup>31</sup>. Очевидной связи между эмбриональными морфологическими изменениями и типом происхождения (диандрией или дигинией) обнаружено не было<sup>31</sup>.

Триплоидные абортусы обычно имеют набор хромосом 69,XXY или 69,XXX. Считается, что причиной их возникновения является диспермия<sup>29, 32, 33</sup>. Триплоидия может быть следствием оплодотворения как двумя гаплоидными сперматозоидами, так и одним диплоидным<sup>33, 34</sup>.

### **Тетраплоидии**

Тетраплоидии ( $4n=92$ ) встречаются значительно реже, чем триплоидии, при этом продолжительность жизни эмбриона редко превышает 2–3 нед. Эта хромосомная аномалия может сопровождаться трофобластической болезнью, поэтому должна быть выявлена для проведения соответствующего клинического наблюдения. Морфологические изменения в эмбриональной ткани при тетраплоидии выражены слабо, клинически незначимы, при этом тетраплоидные клетки находят в амниотической жидкости. Существует истинная тетраплоидия<sup>35</sup>, которая, вероятно, вызвана нарушением цитокинеза<sup>36</sup>. Наблюдаемое при этом нарушение цитокинеза было обнаружено с помощью анализа набора хромосом (92,XXXX или 92,XXYY) и в дальнейшем подтверждено молекулярными исследованиями<sup>37</sup>.

### **Моносомии**

Аутосомная моносомия приводит к гибели эмбриона до или сразу после имплантации, что делает невозможным ее клиническое определение. В то же время моносомия по X-хромосоме является причиной 15–20% хромосомных нарушений. Ранние абортусы с моносомией X-хромосомы состоят только из остатков пупочной хорды. При дальнейшем развитии плода наблюдаются аномалии, характерные для синдрома Шерешевского–Тернера. Они включают кистозные гигромы, генерализованный отек и пороки сердца. В отличие от рожденных живыми детей с набором хромосом 45,X, у абортусов 45,X обнаруживаются половые клетки, которые, однако, редко развиваются дальше примордиальной стадии. В основе патогенеза моносомии 45,X лежит недостаточность половых клеток, когда они истощаются скорее, чем успевают

достичь определенного этапа развития. При этом наличие половых клеток во время эмбриогенеза объясняет редкие, но документально подтвержденные случаи беременности у людей с кариотипом 45,X. Мозаицизм (45,XX/46,XX) не следует считать значимым механизмом, объясняющим возникновение этих беременностей.

Приблизительно в 80% моносомий по X-хромосоме причиной их возникновения является потеря мужской половой хромосомы<sup>38</sup>. Таким образом, возраст матери существенной роли не играет. Описан эффект обратного влияния возраста на частоту возникновения данного нарушения.

### Полисомия по половым хромосомам (X или Y)

Набор хромосом 47,XXY и 47,XYY встречается с частотой 1 на 800 рожденных живыми мальчиков, а 47,XXX — с частотой 1 на 800 рожденных живыми девочек. Частота выявления X- или Y-полисомии у абортусов незначительна (10%), но превышает таковую у детей, рожденных живыми.

## ПОВТОРЯЮЩИЕСЯ АНЕУПЛОИДИИ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Повторение анеуплоидий в I триместре встречается чаще, чем если бы это был эффект случайности. Хромосомный набор абортуса при рецидивирующем невынашивании в конкретной семье, вероятнее всего, будет повторяться или как нормальный, или как патологический (табл. 3.3). Это означает, что если при первой беременности абортус имел патологический набор хромосом, то при второй беременности, скорее всего, он тоже будет патологическим. Это заключение основано на данных, полученных Хассолдом (*Hassold*)<sup>7</sup> на Гавайях. Обычно происходит рецидивирование трисомии, что важно учитывать для выработки дальнейшей тактики ведения (или отказа от лечебных мероприятий). Ведутся споры о том, в какой степени повторяемость хромосомных аномалий может объяснять причины ПНБ. По мнению ряда авторов, **повторяющаяся анеуплоидия** может иметь клиническую значимость в том случае, если число потерь беременности достигает четырех или превышает это значение.

Некоторые нерандомизированные исследования реально отражают только увеличение случаев анеуплоидии в ответ на увеличение возраста матери. Введение поправок на возраст матери при якобы нерандомизированном распределении, по мнению Уорбартона (*Warburton*) и соавт.<sup>39</sup>, исключало возможность выявления какой-либо связи. Данные этих исследований, полученные в Нью-Йорке, были объединены *Warburton и соавт.* с предварительно полученными данными на Гавайях<sup>7</sup>, однако основным вмешивающимся фактором было то, что большинство описанных в Нью-Йорке гестаций охватывали срок до 28 нед. Тем не менее было известно, что частота встречаемости анеуплоидий во II триместре была заведомо ниже, притом что почти все случаи анеуплоидий относились исключительно к I триместру. Дальнейшее изучение повторений анеуплоидий убедило Уорбартона в том, что **концепция рецидива анеуплоидий действительно обоснованна**<sup>40</sup>.

Дальнейшее подтверждение этому было получено с помощью пренатальной диагностики образцов и сравнении результатов с прогнозируемыми исходами беременности. Бианко (*Bianco*) и соавт.<sup>41</sup> изучили результаты

Таблица 3.3

**Риск развития анеуплоидии в зависимости от количества спонтанных аборт  
в анамнезе, стратификация по возрасту матери**

Количество спонтанных аборт в анамнезе	Возраст матери <35 лет	
	скорректированное ОШ (95% ДИ) для трисомий 13, 18, 21*	скорректированное ОШ (95% ДИ) для всех анеуплоидий*
0	1,00	1,00
1	1,27 (0,74–2,08)	1,19 (0,78–1,84)
2	1,31 (0,80–2,13)	1,21 (0,94–1,58)
≥3	1,36 (0,46–2,73)	1,41 (0,56–3,19)
	Возраст матери >35 лет	
Количество спонтанных аборт в анамнезе	Скорректированное ОШ для трисомий 13, 18, 21*	Скорректированное ОШ для всех анеуплоидий*
0	1,00	1,00
1	1,23 (1,04–1,52)	1,23 (1,00–1,52)
2	1,34 (1,01–1,82)	1,30 (0,99–1,74)
≥3	1,56 (1,03–2,31)	1,68 (1,12–2,52)

**Источник:** Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L., Davis R. et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107, N 5. P. 1098–1102.

**Примечание.** Сравнение проводилось с женщинами без спонтанных аборт в анамнезе, с контролем по количеству родов и пренатальными диагнозами.

\* ОШ — отношение шансов.

обследования 46 939 женщин, которым была проведена ПГД (БВХ или амниоцентез). Распространенность анеуплоидий повышалась пропорционально числу перенесенных спонтанных аборт (табл. 3.3): 1,39% — при отсутствии потерь беременности в анамнезе, 1,67% — после одного, 1,84% — после двух и 2,18% — после трех аборт. При внесении поправок на возраст матери, этнический фактор и тип инвазивного вмешательства (суррогатный индикатор срока гестации) данный показатель составил 1,21 (95% ДИ — 1,01–1,47); 1,26 и 1,51 соответственно. Эти данные нашли подтверждение в более ранних исследованиях Другана (*Drugan*) и соавт.<sup>42</sup>

Недавние исследования свидетельствуют в пользу теории, согласно которой рецидивирующая анеуплоидия является результатом рецидива трисомии эмбриона в последовательных циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сравнивая распространенность анеуплоидий на стадии дробления эмбриона у женщин, имеющих в прошлом беременность зуплоидными или анеуплоидными эмбрионами, Мунне (*Munne*) и соавт.<sup>43</sup> обнаружили, что распространенность анеуплоидий в этих группах составляет соответственно 37 и 21% в возрасте до 35 лет. Для женщин в возрасте старше 35 лет эти показатели составили соответственно 34 и 31,5%.

Рубио (*Rubio*) и соавт.<sup>44</sup> отметили увеличение частоты развития анеуплоидных эмбрионов у женщин, которым проводилась ПГД по поводу ПНБ, в сравнении с женщинами, которым было назначено проведение ПГД в целях поиска признаков Менделя. Распространенность хромосомных аномалий составила соответственно 71 и 45%.

Принимая во внимание феномен повторяемости анеуплоидий и учитывая, что более чем у 50% всех абортусов выявляются цитогенетические нарушения, можно предположить, что анеуплоидия скорее должна выявляться при рецидивирующем невынашивании, а не при спорадическом. Этот факт нашел подтверждение во многих исследованиях. При обследовании 420 абортусов, полученных у женщин с повторяющимися потерями беременности, *Stephenson и соавт.*<sup>45</sup> обнаружили 46% хромосомных аномалий. Это сравнение включало изучение сводных данных, не подвергавшихся специальной выборке. Патологический набор хромосом имели 48% абортусов. В 27% образцов была выявлена трисомия.

Несмотря на то, что рецидив анеуплоидий определяется уже со второй или третьей потери беременности, совсем необязательно, что она станет причиной аборта в будущем. Весьма вероятно возникновение цитогенетически нормальной беременности<sup>46</sup>. На первое место при этом выступает действие материнского (негенетического) фактора, особенно когда выкидышей больше четырех. **Последовательная потеря большого количества беременностей также говорит не в пользу анеуплоидий**, поскольку совсем необязательно ожидать, что каждый абортус должен быть анеуплоидным.

В подтверждение изложенного выше Карп (*Carp*) и соавт.<sup>47</sup> выявили, что среди женщин, имеющих в анамнезе три выкидыша и более, вопреки ожиданиям аномальный кариотип абортуса встречается только в 29% случаев. После выявления анеуплоидии абортуса вероятность последующего рождения живого ребенка составляет 68% (13 из 19). Возможным объяснением разницы между результатами исследований могут служить различия в характеристиках объектов обследования, особенно это относится к увеличению гестационного возраста в работах Карпа и соавт.<sup>47</sup>. Факт, что только 29% абортусов из наблюдений Карпа и соавт.<sup>47</sup> имели хромосомные аномалии, связан с тем, что критерии включения были расширены до срока гестации 20 нед. Намного меньше причин ожидать проявлений рецидива анеуплоидии во II триместре, поскольку частота обнаружения хромосомных аномалий и других причин во II триместре достаточно низкая (15%). Также в исследованиях Карпа и соавт.<sup>47</sup> отмечается более высокий показатель среднего числа предыдущих потерь беременности (4,7).

### КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВЕ АНЕУПЛОИДИИ

Если информация о хромосомном статусе спонтанных абортусов в анамнезе отсутствует, хромосомный микроматричный анализ (ХМА) должен включать исследование с использованием парафиновых блоков материалов предыдущих потерь беременности<sup>48</sup>. Если информация не может быть получена, неясно, насколько целесообразно проведение пренатальной генетической диагностики. В то же время риск возникновения анеуплоидии у потомства определенно возрастает с увеличением возраста матери и может быть рассчитан, что обсуждалось выше<sup>41</sup>. Пусть небольшой, но все-таки реальный риск, связанный с амниоцентезом и БВХ, представляет собой опасность для пар,

имеющих риск невынашивания беременности. Неинвазивные методы исследования на начальных этапах могут быть более предпочтительными: при изучении неклоточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) плода чувствительность выявления трисомии по хромосоме 21 составляет 99%. Однако с помощью кариотипирования и определения концентрации в крови связывающего глобулина (ССГ) на микрочипах при использовании инвазивных методов можно получить больше информации. Другим вариантом является ПГД, в результате которой происходит выборочный перенос эуплоидных эмбрионов, при этом частота клинических абортс у пар с ПНБ существенно снижается<sup>49</sup>. Это наиболее эффективный метод при достижении матерью определенного возраста. Частота анеуплоидных эмбрионов увеличивается от 25% у молодых женщин до 90% у пациенток в возрасте 45 лет<sup>3</sup>, что делает маловероятным шанс рождения живого ребенка. При переносе эуплоидного эмбриона в ряде проведенных исследований риск аборта составил 13–15% вне зависимости от возраста матери. Такая тактика наиболее целесообразна при биопсии трофэктодермы с последующим СГГ на микрочипах 24 хромосом.

### **Вероятность рождения живого ребенка при привычном невынашивании беременности**

Насколько большой риск возникновения не только анеуплоидных абортс, но и рождения анеуплоидных детей имеют пары, предрасположенные к рецидиву анеуплоидии? Аутосомная трисомия при последующих беременностях не всегда приводит к летальному исходу, иногда она вполне совместима с жизнью (например, трисомия по хромосоме 21). Длительное время при консультировании пар считалось, что риск рождения живого ребенка с трисомией 21 после аборта с подтвержденной анеуплоидией составляет 1%<sup>50</sup>. Взяв за основу изучение трисомий эмбрионов в I триместре, которые могут выжить, а могут не выжить, Сниджерс (*Snijders*) и Николаидес (*Nicolaides*)<sup>51</sup> описали риск рецидива, составляющий 0,7% для трисомий по хромосоме 21 и 0,7% — для трисомий по хромосоме 18. Оба показателя выше, чем в популяции идентичного возраста. Бианко и соавт.<sup>41</sup> предоставили данные о количественных последствиях в анамнезе потерь беременности с неопределенным кариотипом. Если аборт был повторным, но при этом отсутствовала информация о хромосомном статусе предыдущей беременности, ОШ, рассчитанные Бианко и соавт.<sup>41</sup>, позволяли внести этих пациентов в группу особого риска (табл. 3.3). Например, если первоначальный риск возникновения синдрома Дауна составляет 1:300, то у женщин после трех перенесенных абортс он составит  $1:300 \times 1,68$ , а для женщин старше 35 лет — 1:179.

## **СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ — ТРАНСЛОКАЦИИ**

В общем количестве спонтанных абортс доля структурных хромосомных перестроек составляет всего 1,5%, однако при рецидиве аборта этот показатель значительно выше. Наличие сбалансированной транслокации у одного из родителей может привести к возникновению несбалансированной транслокации у плода. Последующий фенотип зависит от наличия специфических удвоений или отсутствия сегментов хромосомы. Сбалансированные транслокации отмечаются в 3–5% ПНБ<sup>52–55</sup>. Эти люди фенотипически нормальны, но их потомки (абортс или новорожденные с патологическими изменениями)

могут иметь удвоение хромосомы или отсутствие ее участка вследствие нормальной сегрегации в процессе мейоза. Распространенность сбалансированных транслокаций у женщин выше, чем у мужчин<sup>53</sup>. Они чаще отмечаются в семьях, в которых ранее отмечались мертворождения или аномалии детей, рожденных живыми<sup>53–54</sup>.

Обнаружение транслокаций у гетерозиготы не связано с возрастом матери<sup>55</sup> и не приводит к существенным различиям в вероятности обнаружения сбалансированной транслокации после одного, двух или трех спонтанных аборт. В наблюдениях Симпсона (*Simpson*) и соавт.<sup>53</sup> представлены данные, согласно которым риск возникновения транслокации после двух, трех, четырех и пяти выкидышей составил соответственно 0,8; 1,7; 2,3 и 2,9%. Для мужчин соответствующая вероятность составляет 1,2; 1,9; 2,4 и 0 (0/39). Годдиджн (*Goddijn*) и соавт.<sup>56</sup> обнаружили, что ОШ выявления сбалансированной транслокации после двух, трех, четырех потерь беременности и более составили 1,4 (95% ДИ — 0,4–4,8), 2,2 (0,4–12,5) и 2,1 (0,3–15,4) соответственно.

### ВЕРоятность патологических изменений у новорожденного

Существуют два основных типа транслокаций: робертсоновская и реципрокная. Робертсоновская транслокация представляет собой центральное слияние акроцентричных хромосом (13, 14, 15, 21, 11). Теоретический риск рождения у родителей с транслокациями (14q; 21q) живого ребенка с синдромом Дауна составляет 33%, однако эмпирический риск оказывается значительно ниже из-за риска летального исхода в ранние сроки беременности. Риск выявления транслокации с помощью амниоцентеза составляет 2%, если отец является носителем транслокации хромосомы 21, и 10%, если носителем транслокации является мать<sup>57,58</sup>. Для робертсоновских транслокаций (слияние центров) хромосом, кроме 21, характерен более низкий эмпирический риск возникновения. Эти данные основываются на анализе рожденных живыми детей или пренатальной диагностике образцов. При транслокациях (13q; 14q) риск рождения ребенка с трисомией хромосомы 13 не превышает 1%. Низкий риск, по всей вероятности, является отражением летальности многих сегрегантных продуктов (трисомий и моносомий).

Реципрокная транслокация включает взаимный обмен участками между двумя метацентричными хромосомами или более. Эмпирические данные для конкретных транслокаций обычно отсутствуют, и обобщение проводится на основании объединения данных, полученных из анализа различных транслокаций. При робертсоновских транслокациях теоретический риск возникновения патологического потомства (несбалансированных реципрокных транслокаций) также значительно превышает эмпирический риск. Риск рецидива на основе половых различий менее очевиден. Эмпирический риск составляет 12% для потомства гетерозигот как женского, так и мужского пола<sup>57,58</sup>.

Важен способ проявления этих патологических изменений. Частота встречаемости плодов с несбалансированными транслокациями ниже в том случае, когда родительские сбалансированные транслокации проявляются серией потерь беременности (3%), а не рождением живого ребенка с отклонениями (практически 20%)<sup>57</sup>. Считается, что это отражает увеличение количества несбалансированных продуктов (например, сегрегация 3:1), имеющих место при предыдущих беременностях. Выявление хромосомных перестроек у родителей диктует необходимость пренатальных цитогенетических исследований.

Даже если в транслокацию окажется вовлечена передача нормальной хромосомы, другая хромосома может оказаться анеуплоидной (интерхромосомный эффект) независимо от возраста матери.

### ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВТОРЕНИЯ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СТРУКТУРНЫХ ТРАНСЛОКАЦИЯХ

Вероятность возникновения последующих потерь беременности отличается от вероятности проявления несбалансированных последствий сегрегации при рождении живого ребенка. Фактически кумулятивная вероятность рождения живого ребенка сопоставима с ожидаемыми 65–70% в общей популяции женщин с ПНБ. Годдиджн и соавт.<sup>56</sup> отметили только 26% потерь из 43 беременностей у 25 пар. Почти половина пациентов из группы, изучаемой Годдиджн и соавт.<sup>56</sup> (55/115), имели только два спонтанных аборта. Стефенсон (*Stephenson*) и Сиерра (*Sierra*)<sup>59</sup> изучили 1893 пары, у 40 из которых наблюдалась сбалансированная транслокация (28 реципрокных и 12 робертсоновских); выявлено 7 (14%) пациенток с двумя предыдущими потерями беременности.

Среди 35 наблюдаемых беременностей с реципрокной транслокацией рождение живого ребенка было отмечено у 63% пациенток (22 из 35). Для пациентов с робертсоновской транслокацией этот показатель составил 69% (9 из 13). Эти данные сопоставимы с наблюдениями в общей популяции пациенток с ПНБ. Среди абортусов у гетерозиготных пар с транслокациями в 13 случаях из 36 (36%) отмечались несбалансированные транслокации, у 11 из 36 (30%) наблюдалась анеуплоидия по другой хромосоме (межхромосомный эффект) и только 12 из 36 абортусов (33%) оказались нормальными. Среди пар с ПНБ, не являющихся носителями транслокации, данный показатель составил 2, 44 и 54% соответственно.

Менее благоприятный прогноз следует из наблюдений Сугиура-Огасавары (*Sugiura-Ogasawara*) и соавт.<sup>60</sup>. Согласно последним, частота потерь беременностей составила 61% (11/18) у пар, в которых носителем транслокации был мужчина, и 72,4% (21/29) у пар, носителем транслокации в которых была женщина. В отличие от них, из 1184 пар с нормальным кариотипом, имеющих в анамнезе два выкидыша или более, риск неблагоприятного исхода беременности составил всего 28,3% (335/1184)<sup>60</sup>. В исследовании, проведенном Карпом и соавт.<sup>61</sup>, показано, что рождение живого ребенка как исход беременности у гетерозиготных пар с транслокацией наблюдалось в 45,2% (33/73) по сравнению с 55,3% (325/588) у пар без транслокации. В этой же исследуемой группе позже было обнаружено, что частота выявления нормальных и сбалансированных кариотипов (74%) у эмбрионов от гетерозиготных пар с транслокациями была аналогична таковому у пар без транслокаций (77%)<sup>62</sup>. В своих исследованиях Карп и соавт.<sup>62</sup> пришли к выводу, что **снижение частоты рождения живого ребенка может быть связано с воздействием факторов, не имеющих отношения к хромосомному дисбалансу**. Это объясняет тот факт, что у абортусов не отмечается увеличения числа анеуплоидий.

Независимо от указанных фактов увеличение числа потерь беременности открывает особые возможности ПГД для некоторых пар. Ее стратегия основывается на выделении и переносе всего одного или нескольких сбалансированных эмбрионов, что однозначно приводит к уменьшению количества неблагоприятных исходов беременности<sup>63</sup>.

Тестирование на анеуплоидию при ПГД, в частности, имеет смысл для пар с транслокацией, в которых мать имеет более зрелый (старый) возраст. Несмотря на то что у пар со сбалансированной транслокацией шанс наступления беременности эквивалентен таковому в общей популяции (60–70%), мейотические сегрегации неизбежно приведут к увеличению доли эмбрионов с несбалансированными транслокациями. По меньшей мере в 40% случаев будут наблюдаться робертсоновские транслокации, в 60% — реципрокные. Клинически это может проявляться трудностями при наступлении беременности<sup>59,60</sup>. Для женщин, достигших более старшего возраста, отсутствие наступления беременности в среднем в течение 6 лет может препятствовать последующему рождению живого ребенка. С учетом этих доводов Американское общество репродуктивной медицины (*American Society of Reproductive Medicine* — ASRM) рекомендует использовать ПГД для выделения одного или нескольких генетически нормальных сбалансированных эмбрионов, пригодных для переноса.

Иногда сбалансированная транслокация препятствует рождению нормального живого ребенка. Это случается, когда транслокация затрагивает гомологичные акроцентричные хромосомы, например,  $t(13q;13q)$  или  $t(21q;21q)$ . Единственно возможным благоприятным исходом при этом может быть спасение от трисомии, при которой добавочная хромосома исключается из ядра с нормализацией количества хромосомного материала. Если носителем гомологичной структурной перестройки является отец, целесообразно применение искусственной инсеминации спермой донора. Если носителем перестройки является мать, должен быть рассмотрен вопрос использования донорских яйцеклеток или донорских эмбрионов.

## ИНВЕРСИИ

При инверсиях отмечается обратное изменение порядка генов. Клиническим следствием инверсий, как и транслокаций, является тот факт, что гетерозиготные организмы с инверсиями сами по себе являются нормальными, однако их гены подвергаются перестройке. Аналогичным образом у этих людей наблюдаются неблагоприятные репродуктивные последствия из-за нарушения нормального хода мейоза. Цитологический механизм более сложен: он включает не только мейотические сегрегации, но и подразумевает кроссинговер перевернутых сегментов. Вследствие рекомбинации происходит образование несбалансированных гамет. На одних участках наблюдается их удвоение, на других — отсутствие. Выделяют два типа инверсий. При перичентрической инверсии разворот отмечается на обоих плечах хромосомы. При парацентрической инверсии оба участка разворота находятся на одном плече хромосомы. Частота возникновения аборт у пар по причине обнаружения инверсии невысока, вероятно, чуть меньше 1%.

Риск рождения живого ребенка с отклонениями у женщин с перичентрической инверсией составляет 7%, риск для мужчин — порядка 5%<sup>65</sup>. Перичентрические инверсии проявляются, как правило, через фенотипически нормальных пробандов и гораздо реже через рождение живых детей с отклонениями. Скорее всего, это является следствием высокой летальности у несбалансированных продуктов зачатия. Ведущую роль при этом играет наличие кроссинговера инвертированного участка. Если он произошел, образуются несбалансированные гаметы. Клинические исходы парадоксальны.

При инверсиях, затрагивающих только небольшой участок хромосомы, обычно развивается летальный исход, поскольку при рекомбинации удвоение или делеция участков происходят в большей степени. И наоборот, при обширных инверсиях (30–60% всей длины хромосомы) вероятность того, что эмбрион выживет, выше благодаря меньшей выраженности дисбаланса. На молекулярном уровне инверсии меньше 100 Mb не оказывают существенного влияния ни исходы беременности<sup>66</sup>. В случае, когда инверсия меньше 50 Mb (40% от хромосомы), рекомбинации не происходят вообще. Незначительное количество рекомбинаций наблюдается при инверсии около 50 Mb (40–50% длины), а наибольшее их число возникает, когда инверсия превышает 100 Mb<sup>66</sup>.

Данные ограничены изучением риска рецидива, связанного с парацентрическими инверсиями. Теоретически риск развития несбалансированных продуктов практически нулевой по сравнению с перичентрическими инверсиями, поскольку практически все они приводят к летальному исходу. Тем не менее все случаи прерывания беременности и аномалий со стороны новорожденного должны рассматриваться как имеющие общее происхождение. Риск появления жизнеспособного потомства с несбалансированными аномалиями составляет 4%<sup>67</sup>.

## БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ПОИСКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОБЪЯСНЕНИЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Мы акцентировали внимание на том, что в 50–80% спонтанных аборт в I триместре беременности причиной являются хромосомные аномалии. Кроме того, микроделеции и микродупликации (<1 Mb) могут быть определены методом СГП на микрочипах, имеющих большую информативность, чем кариотипирование, которое позволяет просто исключить анеуплоидию<sup>11</sup>.

Рассуждая логически, можно предположить, что 20–50% потерь беременности без явных хромосомных аномалий имеют негенетическую этиологию. Однако это утверждение некорректно, поскольку менделевские и полигенные/мультифакторные нарушения неспособны показать эти аномалии. В действительности моно- или полигенная этиология в большей мере объясняет происхождение врожденных аномалий новорожденного, а не приобретенных. Таким образом, было бы нелогично предполагать, что менделевские и полигенные/мультифакторные расстройства не играют первостепенной роли в гибели эмбриона. Трудность состоит в том, что определены могут быть только немногие из большого количества генов, необходимых для дифференцировки. Существует огромное количество кандидатных генов. Их значение показано в исследованиях на животных, однако исследования на людях весьма затруднительны.

Эмбрионы, жизнедеятельность которых прерывается в результате воздействия менделевских или полигенных факторов, могут иметь или не иметь структурных аномалий. Отсутствие цитогенетических данных затрудняет определение точной роли, которую играют нецитогенетические механизмы в нарушении раннего эмбрионального развития. Однако структурные аномалии, найденные у абортуса, имеющего нормальный набор хромосом, все же свидетельствуют о наличии генетической этиологии. Филипп (*Philipp*) и Калоусек (*Kalousek*)<sup>68</sup> выделили взаимосвязь между цитогенетическим статусом абортусов и морфологическими изменениями, наблюдаемыми

при эмбриоскопии. Эмбрионы с хромосомными аномалиями обычно имеют один признак наружных аномалий и более, при этом некоторые эуплоидные эмбрионы также имеют определенные анатомические аномалии.

Если стоимость секвенирования снизится, доступным станет исследование экзона или даже всего генома, что позволит провести анализ абортуса и найти причинный ген. Напомним, что более чем из 22 000 генов человека изучены свойства только 5000–7000. Этот факт дает возможность с уверенностью предсказать, что многие из неизвестных генов определяют развитие эмбриона или плода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plachot M., Junca A.M., Mandelbaum J., de Grouchy J. et al. Chromosome investigations in early life. II. Human preimplantation embryos // *Hum. Reprod.* 1987. Vol. 2, N 1. P. 29–35.
2. Munne S., Alikani M., Tomkin G., Grifo J. et al. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64, N 2. P. 382–391.
3. Rabinowitz M., Ryan A., Gemelos G., Hill M. et al. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97, N 2. P. 395–401.
4. Martin R. Chromosomal analysis of human spermatozoa // *Preimplantation Genetics / eds. Y. Verlinsky, A. Kuliev.* New York : Plenum Press, 1991. P. 91–102.
5. Plachot M. Genetics in human oocytes // *New Concepts in Reproduction / ed. Y. Boutaleb.* Lancaster, UK : Parthenon, 1992. P. 367.
6. Boue J., Bou A., Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions // *Teratology.* 1975. Vol. 12, N 1. P. 11–26.
7. Hassold T.J. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.* 1980. Vol. 32, N 5. P. 723–730.
8. Simpson J., Bombard A. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: Frequency, pathology and genetic counseling // *Spontaneous Abortion / ed. K.B. Edmunds.* Oxford : Blackwell, 1987. P. 51–76.
9. Sorokin Y., Johnson M.P., Uhlmann W.R., Zaldor I.E. et al. Postmortem chorionic villus sampling: Correlation of cytogenetic and ultrasound findings // *Am. J. Med. Genet.* 1991. Vol. 39, N 3. P. 314–316.
10. Strom C.M., Ginsberg N., Applebaum M., Bozorgi N. et al. Analyses of 95 firsttrimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype // *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992. Vol. 9, N 5. P. 458–461.
11. Schaeffer A.J., Chung J., Heretis K., Wong A. et al. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74, N 6. P. 1168–1174.
12. Simpson J.L., Mills J.L., Holmes L.B., Ober C.L. et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy // *JAMA.* 1987. Vol. 258, N 18. P. 2555–2557.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122, N 6. P. 1374–1377.
14. Hefler L.A., Hersh D.R., Moore P.J., Gregg A.R. Clinical value of postnatal autopsy and genetics consultation in fetal death // *Am. J. Med. Genet.* 2001. Vol. 104, N 2. P. 165–168.
15. Warbuton D., Byrne J., Canik N. *Chromosomal Anomalies and Prenatal Development: An Atlas.* New York : Oxford Publishing, 1991.
16. Kalousek D. *Pathology of Abortion: Chromosomal and genetic correlations // Pathology of Reproductive Failure / eds F. Kraus, I. Damjanov.* Baltimore : Williams and Wilkins, 1991. P. 228.

17. Hassold T., Merrill M., Adkins K., Freeman S. et al. Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: Molecular studies of trisomy 16 // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. Vol. 57, N 4. P. 867–874.
18. Fisher J.M., Harvey J.F., Morton N.E., Jacobs P.A. Trisomy 18: Studies of the parent and cell division of origin and the effect of aberrant recombination on nondisjunction // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. Vol. 56, N 3. P. 669–675.
19. Bugge M., Collins A., Petersen M.B., Fisher J. et al. Non-disjunction of chromosome 18 // *Hum. Mol. Genet.* 1998. Vol. 7, N 4. P. 661–669.
20. Hassold T.J. Nondisjunction in the human male // *Curr. Top. Dev. Biol.* 1998. Vol. 37. P. 383–406.
21. Kuliev A., Zlatopolsky Z., Kirillova I., Spivakova J. et al. Meiosis errors in over 20,000 oocytes studied in the practice of preimplantation aneuploidy testing // *Reprod. Biomed. Online.* 2011. Vol. 22, N 1. P. 2–8.
22. Lamb N.E., Yu K., Shaffer J., Feingold E. et al. Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21 // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76, N 1. P. 91–99.
23. Henderson S.A., Edwards R.G. Chiasma frequency and maternal age in mammals // *Nature.* 1968. Vol. 218, N 5136. P. 22–28.
24. Hassold T., Abruzzo M., Adkins K., Griffin D. et al. Human aneuploidy: Incidence, origin, and etiology // *Environ. Mol. Mutagen.* 1996. Vol. 28, N 3. P. 167–175.
25. Savage A.R., Petersen M.B., Pettay D., Taft L. et al. Elucidating the mechanisms of paternal non-disjunction of chromosome 21 in humans // *Hum. Mol. Genet.* 1998. Vol. 7, N 8. P. 1221–1227.
26. Reddy K.S. Double trisomy in spontaneous abortions // *Hum. Genet.* 1997. Vol. 101, N 3. P. 339–345.
27. Diego-Alvarez D., Ramos-Corrales C., Garcia-Hoyos M., Bustamante-Aragones A. et al. Double trisomy in spontaneous miscarriages: Cytogenetic and molecular approach // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21, N 4. P. 958–966.
28. Li S., Hased S., Mulvihill J.J., Nair A.K. et al. Double trisomy // *Am. J. Med. Genet. Pt A.* 2004. Vol. 124A, N 1. P. 96–98.
29. Beatty R.A. The origin of human triploidy: An integration of qualitative and quantitative evidence // *Ann. Hum. Genet.* 1978. Vol. 41, N 3. P. 299–314.
30. Jauniaux E., Burton G.J. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss // *Placenta.* 2005. Vol. 26, N 2–3. P. 114–123.
31. McFadden D.E., Langlois S. Parental and meiotic origin of triploidy in the embryonic and fetal periods // *Clin. Genet.* 2000. Vol. 58, N 3. P. 192–200.
32. Jacobs P.A., Angell R.R., Buchanan I.M., Hassold T.J. et al. The origin of human triploids // *Ann. Hum. Genet.* 1978. Vol. 42, N 1. P. 49–57.
33. Egozcue S., Blanco J., Vidal F., Egozcue J. Diploid sperm and the origin of triploidy // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, N 1. P. 5–7.
34. McFadden D.E., Robinson W.P. Phenotype of triploid embryos // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43, N 7. P. 609–612.
35. Schluth C., Doray B., Girard-Lemaire F., Favre R. et al. Prenatal diagnosis of a true fetal tetraploidy in direct and cultured chorionic villi // *Genet. Couns.* 2004. Vol. 15, N 4. P. 429–436.
36. Rosenbusch B.E., Schneider M. Separation of a pronucleus by premature cytokinesis: A mechanism for immediate diploidization of tripronuclear oocytes? // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92, N 1. P. 394. e395–e398.
37. Baumer A., Dres D., Basaran S., Isci H. et al. Parental origin of the two additional haploid sets of chromosomes in an embryo with tetraploidy // *Cytogenet. Genome Res.* 2003. Vol. 101, N 1. P. 5–7.
38. Chandley A.C. The origin of chromosomal aberrations in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population // *Ann. Genet.* 1981. Vol. 24, N 1. P. 5–11.

39. Warburton D., Kline J., Stein Z., Hutzler M. et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.* 1987. Vol. 41, N 3. P. 465–483.
40. Warburton D., Dallaire L., Thangavelu M., Ross L. et al. Trisomy recurrence: A reconsideration based on North American data // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75, N 3. P. 376–385.
41. Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L., Davis R. et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107, N 5. P. 1098–1102.
42. Drugan A., Koppitch F.C. 3rd, Williams J.C. 3rd, Johnson M.P. et al. Prenatal genetic diagnosis following recurrent early pregnancy loss // *Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 75, N 3. Pt 1. P. 381–384.
43. Munne S., Sandalinas M., Magli C., Gianaroli L. et al. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions // *Prenatal Diagn.* 2004. Vol. 24, N 8. P. 638–643.
44. Rubio C., Simon C., Vidal F., Rodrigo L. et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18, N 1. P. 182–188.
45. Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: A case-control study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, N 2. P. 446–451.
46. Ogasawara M., Aoki K., Okada S., Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73, N 2. P. 300–304.
47. Carp H., Toder V., Aviram A., Daniely M. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75, N 4. P. 678–682.
48. Benkhalifa M., Kasakyan S., Clement P., Baldi M. et al. Array comparative genomic hybridization profiling of first-trimester spontaneous abortions that fail to grow in vitro // *Prenatal Diagn.* 2005. Vol. 25, N 10. P. 894–900.
49. Munne S., Fischer J., Warner A., Chen S. et al. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: A multicenter study // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85, N 2. P. 326–332.
50. Alberman E.D. The abortus as a predictor of future trisomy 21 // *Trisomy 21 (Down Syndrome)* / eds D.I. Cruz, P.S. Gerald. Baltimore : Raven Press, 1981.
51. Snijders R.J., Nicolaides K.H. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. New York : Parthenon, 1996.
52. Fortuny A., Carrio A., Soler A., Cararach J. et al. Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers // *Fertil. Steril.* 1988. Vol. 49, N 5. P. 774–779.
53. Simpson J.L., Meyers C.M., Martin A.O., Elias S. et al. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies // *Fertil. Steril.* 1989. Vol. 51, N 5. P. 811–814.
54. De Brackeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses // *Hum. Reprod.* 1990. Vol. 5, N 5. P. 519–528.
55. Simpson J.L., Elias S., Martin A.O. Parental chromosomal rearrangements associated with repetitive spontaneous abortions // *Fertil. Steril.* 1981. Vol. 36, N 5. P. 584–590.
56. Goddijn M., Joosten J.H., Knegt A.C., van derVeen F. et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19, N 4. P. 1013–1017.
57. Boué A., Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses // *Prenatal Diagn.* 1984. Vol. 4, N 7. P. 45–67.
58. Daniel A., Hook E.B., Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories // *Am. J. Med. Genet.* 1989. Vol. 33, N 1. P. 14–53.

59. Stephenson M.D., Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21, N 4. P. 1076–1082.
60. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sato T., Suzumori N. et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81, N 2. P. 367–373.
61. Carp H., Feldman B., Oelsner G., Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81, N 5. P. 1296–1301.
62. Carp H., Guetta E., Dorf H., Soriano D. et al. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85, N 2. P. 446–450.
63. Harton G.L., Munne S., Surrey M., Grifo J. et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100, N 6. P. 1695–1703.
64. Fritz M.A. Perspectives on the efficacy and indications for preimplantation genetic screening: Where are we now? // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23, N 12. P. 2617–2621.
65. Gardner R.J., Sutherland G.R., Shaffer L.G. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. New York : Oxford, 2012.
66. Anton E., Vidal F., Egozcue J., Blanco J. Genetic reproductive risk in inversion carriers // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85, N 3. P. 661–666.
67. Pettenati M.J., Rao P.N., Phelan M.C., Grass F. et al. Paracentric inversions in humans: A review of 446 paracentric inversions with presentation of 120 new cases // *Am. J. Med. Genet.* 1995. Vol. 55, N 2. P. 171–187.
68. Philipp T., Kalousek D.K. Generalized abnormal embryonic development in missed abortion: Embryoscopic and cytogenetic findings // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 111, N 1. P. 43–47.

## ОБСУЖДЕНИЕ: ТРЕБУЕТСЯ ЛИ КАРИОТИПИРОВАНИЕ ЭМБРИОНА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ? — ДА

---

---

Говард Дж. А. Карп

«Исследование хромосомного набора эмбриона при ПНБ позволяет установить точный диагноз, оказывает влияние на дальнейший прогноз для пациентки и выбор метода лечения». В клинической практике женщина обычно обращается за медицинской помощью в период между беременностями\* и часто не имеет доступной информации о хромосомном наборе эмбриона при предыдущей потере беременности. Отсутствие информации о кариотипе приводит к неточностям в диагностике. Хромосомные aberrации обнаруживаются у 25--60% эмбрионов при привычной потере беременности<sup>1-5</sup>. Диллон (*Dhillon*) и соавт.<sup>6</sup> в метаанализе показали, что микроматричный анализ хромосом позволяет дополнительно определить еще 13% генетических аномалий у эмбрионов, которым проводилось стандартное кариотипирование. Кроме того, хромосомные aberrации обнаруживаются и при наличии других предполагаемых причин потерь беременности. В двух исследованиях хромосомные aberrации при АФС встречались у 20<sup>7</sup> и 40%<sup>2</sup> пациенток соответственно. По данным *Carp и соавт.*<sup>8</sup>, у пациенток с врожденными формами тромбофилии встречаются четыре типа хромосомных aberrаций. В их же исследованиях трисомии были наиболее частой формой нарушений, встречающейся в 66,7% всех хромосомных aberrаций, наиболее часто — трисомии хромосом 21, 16 и 18, а затем — моносомия X-хромосомы и триплоидии. Кроме того, с момента публикации результатов этих исследований были обнаружены другие многочисленные aberrации.

До недавнего времени для диагностики генетических aberrаций использовались стандартные методики дифференцированного окрашивания хромосом. Однако эта методика позволяет оценить только структурные и количественные перестройки хромосом, при этом неудачи в диагностике могут быть связаны с контаминацией образцов, нарушениями условий культивирования, избыточным ростом клеток матери и другими причинами. Для того чтобы преодолеть эти ограничения, может использоваться мультиплексная FISH<sup>9</sup>. Эта методика позволяет проводить дополнительную генетическую диагностику. Например, выявлять однородительские дисомии или несбалансированную инактивацию отцовской X-хромосомы<sup>10</sup>. Не так давно появилась возможность оценить весь геном путем СГГ, как правило, включенной в состав микрочипов.

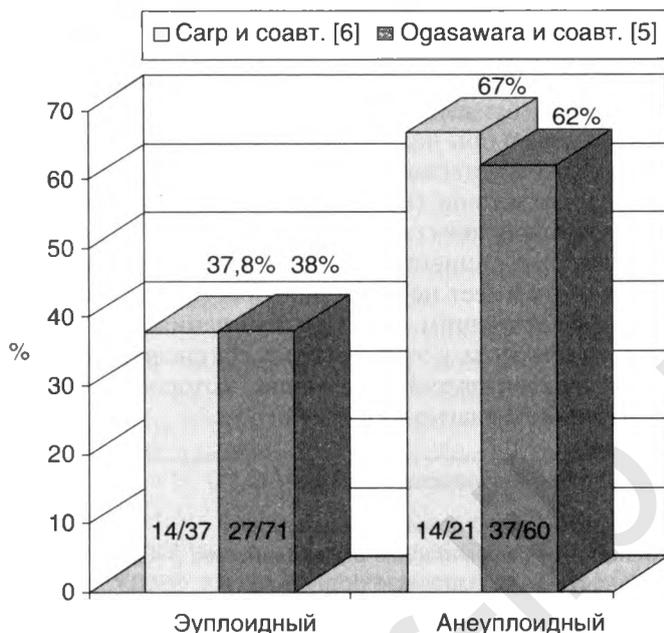
---

\* Увы! В РФ не более 10% оздоравливаются после потери беременности. — *Примеч. ред.*

Если пациентка обращается в промежутке между беременностями, метод позволяет получить отсутствующую информацию о хромосомном наборе abortивного материала при предшествующем прерывании беременности. Несмотря на то что кариотип эмбриона из предыдущего спонтанного аборта исследован быть не может, как правило, доступны **гистологические срезы** и **парафиновые блоки** материалов, полученных при прерывании беременности. Они могут быть использованы для выделения ДНК, которую затем исследуют с использованием микрочипов на основе СГГ, как это описывалось выше<sup>11–13</sup>. СГГ на микрочипах также может быть информативна при определении субмикроскопических изменений хромосом родителей с ПНБ неясной этиологии, у которых abortивный материал имел нормальный кариотип<sup>14</sup>. Таким образом, точно установить причину ПНБ без определения хромосомного статуса эмбриона невозможно.

Кариотипирование abortивного материала позволяет дать пациентке прогноз для последующих беременностей. Уорбартон (*Warburton*) и соавт.<sup>14</sup> представили данные 273 женщин, которым проводилось это исследование. Они пришли к выводу, что при наличии **трисомии эмбриона во время предшествовавшей беременности прогноз благоприятен**. В двух последующих исследованиях были изучены исходы последующих беременностей в зависимости от кариотипа эмбриона при предшествующем спонтанном abortе. В своей работе Огасавара (*Ogasawara*) и соавт.<sup>2</sup> (рис. 4.1) достоверно доказали, что наличие в abortивном материале анеуплоидии сопровождается **более благоприятным прогнозом** в отношении вынашивания последующих беременностей. Сходные данные были получены и в исследовании, проведенном Карпом (*Carp*) и соавт.<sup>3</sup> Прогноз в отношении последующих беременностей у женщин с тремя потерями в анамнезе и доказанной анеуплоидией abortивного материала можно считать благоприятным, в связи с чем нет необходимости в применении более инвазивных вмешательств и методов лечения с сомнительной эффективностью. Это не относится к случаям эуплоидии abortивного материала. Более благоприятный прогноз **при наличии анеуплоидии** вполне логичен, так как **генетические нарушения возникают со стороны плода**. В связи с этим существует больше шансов, что при последующей беременности эмбрион будет иметь эуплоидный набор хромосом. Однако **наличие эуплоидии эмбриона при предшествующей беременности** говорит о том, что **причины спонтанного аборта, скорее всего, были связаны с организмом матери** и будут повторяться при последующих беременностях, что ухудшает имеющийся прогноз. В любом случае, если кариотип abortивного материала неизвестен, прогнозы исходов последующих беременностей строятся эмпирически.

В своей работе Салливан (*Sullivan*) и соавт. провели оценку кариотипа плода при исследовании abortивного материала при последующих беременностях<sup>5</sup>. Из 30 пациенток с анеуплоидией только у трех (10%) была выявлена анеуплоидия при последующей беременности. В неопубликованном исследовании автора этой книги у 43 abortусов была обнаружена анеуплоидия. После этого кариотипирование abortивного материала проводилось при последующих спонтанных abortах. Только у 8 из 43 эмбрионов повторно была выявлена анеуплоидия (19%). Таким образом, риск повторного возникновения анеуплоидии при последующей беременности составляет около 15%. А 85% пациенток с анеуплоидией эмбриона при потере беременности могут рассчитывать на благоприятный исход последующей беременности, так как



ОШ рождения живого ребенка после спонтанного аборта с анеуплоидным набором хромосом у эмбриона  
 3,28 (95 ДИ = 0,94–11,9) Carp и соавт. [6]  
 2,62 (95 ДИ = 1,21–5,67) Ogasawara и соавт. [5]

**Рис. 4.1.** Исходы последующих беременностей в зависимости от кариотипа эмбриона при спонтанном аборте

анеуплоидия у эмбриона, скорее, стала следствием случайных причин. Однако у оставшихся 15% имеется риск повторной анеуплоидии у эмбриона, что требует предгравидарной диагностики (ПГД).

Кариотипирование плода позволяет корректировать тактику лечения. При наличии анеуплоидии эмбриона необходимо проводить предгравидарный скрининг в целях прогнозирования развития эуплоидного эмбриона. Однако при нормальном кариотипе плода требуется коррекция причин ПНБ со стороны матери. Если все предшествующие методы лечения использовались без учета кариотипа плода, неэффективность лечения причин ПНБ со стороны матери может быть следствием анеуплоидии плода. В связи с этим в этой книге имеются главы, посвященные вопросу гормональной терапии, тромбопрофилактики, иммунопротекции в лечении ПНБ. Кроме того, место хирургической коррекции аномалий матки и терапии АФС в равной степени спорны. При использовании этих методов лечения у пациенток с эуплоидным набором хромосом у эмбриона они будут эффективны, и их применение не нуждается в обсуждении. Ценность предгравидарного скрининга также находится под вопросом. Есть информация, что при использовании этого метода у неотобранных пациенток с ПНБ его эффективность крайне низка<sup>15,16</sup>. По нашему мнению, предгравидарный скрининг имеет определенное значение<sup>17,18</sup>, однако его роль ограничена применением у пациенток с повторяющейся анеуплоидией.

Мы наблюдали пациентку, 42 года, с тремя следующими друг за другом абортми на фоне анеуплоидии эмбриона. Подробности ее анамнеза представлены ниже. Если бы пациентке не было проведено кариотипирование плода, на то время ей были бы рекомендованы иммунизация лейкоцитами мужа или введение Ig. Однако при получении результатов исследования кариотипа стало понятно, что иммунотерапия не увеличит шанс рождения живого ребенка. Учитывая возраст матери (повышенный риск хромосомных aberrаций) и то, что при предгравидарном скрининге все эмбрионы могут иметь анеуплоидный набор хромосом, пациентке была рекомендована донация яйцеклетки. Эта группа пациенток имеет неблагоприятный прогноз и не подлежит ведению, согласно существующим стандартам лечения при ПНБ. Вероятность неблагоприятного прогноза у этих больных составляет 70–75%. Однако они все же требуют соответствующего ведения, которое должно основываться на точно установленном диагнозе.

Возраст — 42 года; акушерский анамнез:

1-я беременность — искусственный аборт;

2-я беременность — нормальные роды, мальчик, 3400 г;

3-я беременность — нормальные роды, девочка, 3500 г;

4-я беременность — анэмбриония;

5-я беременность — внематочная беременность (в левой маточной трубе), консервативное лечение метотрексатом;

6-я беременность — анэмбриония;

7-я беременность — поздний аборт по медицинским показаниям на сроке беременности 20 нед в связи с кариотипом плода 47,XXX;

8-я беременность — биохимическая беременность;

9-я беременность — замершая беременность на сроке 10 нед после терапии ацетилсалициловой кислотой (Аспирином\*) и препаратами прогестерона. При кариотипировании эмбриона был обнаружен кариотип 48,XX с трисомией хромосом 14 и 15;

10-я беременность — замершая беременность на сроке гестации 10 нед. При кариотипировании эмбриона была обнаружена трисомия хромосомы 22.

Предшествующие исследования не выявили причин ПНБ со стороны матери. Кариотип родителей — 46,XX/46,XY.

Рекомендуемое лечение — донация яйцеклетки в связи с возрастом матери, который увеличивает риск анеуплоидии у плода, невозможностью скрининга всех 23 хромосом при предгравидарном скрининге и низкой вероятностью наступления беременности при ЭКО.

**Рис. 4.2.** Пациентка с рецидивирующей анеуплоидией у эмбрионов

Есть мнение, что причиной возникновения хромосомных aberrаций являются повторяющиеся факторы и что развитие этих aberrаций связано со структурными аномалиями хромосом, такими как реципрокные или робертсоновские транслокации, инверсии или мозаицизм для aberrаций хромосом. В исследовании, проведенном автором этой книги, хромосомные aberrации со стороны родителей были обнаружены у 10,8% пациенток с привычным прерыванием беременности<sup>19</sup>, тогда как в общей популяции их распространенность составляет 3–5%<sup>20–22</sup>. В том случае, если у родителей

обнаруживаются хромосомные aberrации, они, как правило, считаются причиной ПНБ. Однако **кариотипирование родителей не может использоваться для диагностики или создания прогноза, как и для дальнейшего лечения.** Карп (Carp) и соавт.<sup>23</sup> провели исследование кариотипа у 39 абортусов пар, имеющих ПНБ с aberrациями кариотипа у родителей: 17 абортусов из 39 (26%) имели эуплоидный набор хромосом\*. Другие 10 (26%) имели те же сбалансированные транслокации, что и родители. Таким образом, 69% абортусов не имели хромосомных аномалий. Только 7 (18%) эмбрионов имели количественные aberrации, не связанные с хромосомными аномалиями у родителей (5 — трисомии, 2 — моносомии X-хромосомы).

Кариотип родителей не определяет прогноз. В четырех работах<sup>19, 24–26</sup> была проведена оценка частоты рождения живых детей в последующих беременностях у пациенток с ПНБ и хромосомными перестройками у родителей. Они суммированы в табл. 4.1. Суммарная частота рождения живого ребенка составила 53,6% для пациенток со средним количеством спонтанных абортусов в анамнезе<sup>4, 19</sup>. Учитывая многочисленные данные литературы, указанная частота рождения оказалась несколько выше, чем ожидалось для пациенток с таким средним количеством спонтанных абортусов<sup>27, 28</sup>. Этот может отражать тот факт, что **при потере анеуплоидных эмбрионов прогноз более благоприятен, чем при прерывании беременности на фоне эуплоидии эмбриона.**

Кариотипирование родителей не только не влияет на диагностику и прогноз, но и не может служить фактором, определяющим лечебные мероприятия. Мастерс (Musters) и соавт.<sup>29</sup> использовали структурные aberrации хромосом у родителей в качестве основы для исследования влияния прегравидарной диагностики (ПГД) на частоту естественного зачатия при ПНБ. Рандомизированных контролируемых исследований для анализа найти не удалось. В 7 исследованиях определялись исходы после естественного зачатия, в 5 — исходы после ПГД. Как и ожидалось, ПГД уменьшала частоту возникновения спонтанных абортусов. Однако в связи с более низкой частотой наступления беременности после ПГД количество детей, рожденных живыми, было меньше. После естественного зачатия частота рождения живых детей во время первой беременности составила 42% (средняя частота спонтанных абортусов — 28%). После ПГД частота рождения живых детей составила 35% (средняя частота спонтанных абортусов — 9%). Таким образом, кариотипирование родителей не может быть использовано в качестве причины для ПГД в целях увеличения частоты рождения живых детей парами с ПНБ и структурными перестройками хромосом.

Таким образом, хромосомный анализ абортусного материала является очень важным исследованием при ПНБ. Он рекомендован Королевским колледжем акушерства и гинекологии (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* — RCOG) в руководстве 1998<sup>30</sup>, пересмотренном в 2011 г.<sup>31</sup>. Мы считаем это исследование бесценным. Отказ от него ведет к неполноценной диагностике, неточному прогнозированию и возможным ошибкам в тактике ведения.

\* Эта мысль должна быть понята всеми врачами-практиками: необходимо определять кариотип абортуса, а не родителей! — *Примеч. ред.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stern J.J., Dorfman A.D., Gutierrez-Najar M.D. et al. Frequency of abnormal karyotype among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 65. P. 250–253.
2. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 300–304.
3. Carp H.J.A., Toder V., Orgad S. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 5. P. 678–682.
4. Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: A case-control study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 446–451.
5. Sullivan A.E., Silver R.M., LaCoursiere D.Y. et al. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 784–788.
6. Dhillon R., Hillman S., Morris R., McMullan D. et al. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2014. Vol. 121. P. 11–21.
7. Takakuwa K., Asano K., Arakawa M. et al. Chromosome analysis of aborted conceptuses of recurrent aborters positive for anticardiolipin antibody // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 54–58.
8. Carp H.J.A., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 433–438.
9. Uhrig S., Schuffenhauer S., Fauth C. et al. Multiplex-FISH for pre and postnatal diagnostic applications // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 65. P. 448–462.
10. Lanasa M.C., Hogge W.A., Kubik C. et al. Highly skewed X chromosome inactivation is associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 65. P. 252–254.
11. Bell K.A., Van Deerlin P.G., Feinberg R.F., du Manoir S. et al. Diagnosis of aneuploidy in archival, paraffin-embedded pregnancy-loss tissues by comparative genomic hybridization // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 374–379.
12. de Jong D., Verbeke S.L.J., Meijer D., Hogendoorn P.C. et al. Opening the archives for state of the art tumour genetic research: Sample processing for array-CGH using decalcified, formalin-fixed, paraffin-embedded tissue-derived DNA samples // *BMC Res. Notes.* 2011. Vol. 4. P. 1.
13. Fensterer H., Radlwimmer B., Sträter J., Buchholz M. et al. EORTC Gastrointestinal (GI) Group. Matrix-comparative genomic hybridization from multicenter formalin-fixed paraffin-embedded colorectal cancer tissue blocks // *BMC Cancer.* 2007. Vol. 7. P. 58.
14. Warburton D., Kline J., Stein Z. et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.* 1987. Vol. 41. P. 465–483.
15. Platteau P., Staessen C., Michiels A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 393–397.
16. Go K.J., Patel J.C., Cunningham D.L. The role of assisted reproductive technology in the management of recurrent pregnancy loss // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* 2009. Vol. 16. P. 459–463.
17. Carp H.J.A., Dirnfeld M., Dor J. et al. ART in recurrent miscarriage: pre-implantation genetic diagnosis/screening or surrogacy? // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 1502–1505.
18. Carp H.J.A. Commentary on «Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: A systematic review and meta-analysis» // *BJOG.* 2014. Vol. 121. P. 20–21.

19. Carp H.J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
20. De Braekeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses // *Hum. Reprod.* 1990. Vol. 5. P. 519–528.
21. Portnoi M.F., Joye N., van den Akker J. et al. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion // *Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 72. P. 31–34.
22. Fortuny A., Carrio A., Soler A. et al. Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers // *Fertil. Steril.* 1988. Vol. 49. P. 774–779.
23. Carp H.J.A., Guetta E., Dorf H. et al. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 446–450.
24. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sato T. et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 367–373.
25. Goddijn M., Joosten J.H., Knegt A.C. et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 1013–1017.
26. Stephenson M.D., Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 1076–1082.
27. Knudsen U.B., Hansen V., Juul S. et al. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991. Vol. 39. P. 31–36.
28. Carp H.J.A. Investigation and treatment for recurrent pregnancy loss // *A Practical Guide to Reproductive Medicine* / eds P. Rainsbury, D. Vinniker. Carnforth, UK: Parthenon, 1997. P. 337–362.
29. Musters A.M., Repping S., Korevaar J.C., Mastenbroek S. et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: A systematic review of the best available evidence // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 2153–2157.
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 17. The Management of Recurrent Miscarriage. London : RCOG, 1998.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guideline No. 17. The Management of Recurrent Miscarriage. London : RCOG, 2011.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ КАРИОТИПИРОВАНИЕ ЭМБРИОНА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ? — НЕТ**

---

Зви Борочовиц

### **ВВЕДЕНИЕ**

Первое сообщение о хромосомных нарушениях в абортивном материале было опубликовано Пенроузом (*Penrose*) и Дельганти (*Delhanty*)<sup>1</sup>. Оно касалось триплоидии эмбриона при самопроизвольных абортах. Прошло несколько лет, прежде чем стал возможен цитогенетический анализ в лабораторных условиях при прерывании беременности в связи с трудностями культивирования фетальных тканей. Развитие технологий, которое позволило использовать ворсины хориона для долгосрочного культивирования, а затем и прямая подготовка метафаз из ворсин произвели революцию в цитогенетическом анализе продуктов зачатия. С тех пор ведутся дебаты о клинической оправданности и психологической важности определения причины потери беременности в целях консультирования о прогнозе последующих беременностей у пациентки. Уже давно установлена решающая роль хромосомного дисбаланса в нарушении развития беременности на ранних сроках. Было выдвинуто предположение, что большинство хромосомных аномалий приводят к нарушениям развития, не совместимым с вынашиванием беременности и рождением живого ребенка. Механизм, который лежит в основе нарушения развития беременности при хромосомных перестройках, не изучен. Около 50–60% спонтанных аборт в I триместре имеют нарушения кариотипа, в основном это аномалии количества — аутомсомные трисомии, моносомия X-хромосомы и полиплоидия. Этот вывод основан на результатах цитогенетических исследований, проведенных во всем мире<sup>2</sup>. Большинство (90%) беременностей с аномалиями кариотипа прерываются в I триместре, в то время как с нормальным кариотипом (93%) — сохраняются<sup>3</sup>. Большинство хромосомных нарушений, которые приводят к спонтанному аборту, являются случайными и могут сопровождаться рецидивирующими спонтанными абортами. Однако даже при ПНБ носительство родителями хромосомных аномалий определяется только в 4–6% случаев<sup>4–5</sup>.

### **ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ**

Цитогенетическая оценка показала, что в 50–60% спорадических спонтанных аборт имеют место хромосомные нарушения. Это означает, что 5–10,5%

всех беременностей заканчиваются спорадическими абортами, связанными с аномалиями хромосом. **Потеря беременности, обусловленная генетическими факторами, редко происходит после 15 нед гестации.** В связи с этим в этой главе особое внимание уделяется спонтанным абортам в I триместре беременности. Спорадические хромосомные нарушения эмбриона являются основной причиной прерывания беременности в I триместре, а в некоторых случаях ПНБ может быть связано с повторяющимися хромосомными нарушениями у эмбриона. Несмотря на то что методы забора и культивирования тканей и прямой подготовки ворсин хориона усовершенствовались на протяжении длительного промежутка времени, частота выявления хромосомных аномалий остается на уровне 49%. У 86% обнаруживаются нарушения количества хромосом, при этом наиболее частыми выявляются трисомии (52%) (трисомии хромосом 6, 13, 18, 21 и 22), затем полиплоидии (21%) и моносомия X-хромосомы (13%). Структурные нарушения хромосом могут быть классифицированы как делеции, транслокации, инверсии и дупликации, но **в невынашивании беременности играют роль только транслокации и инверсии.** Структурные нарушения хромосом обнаруживают не более чем в 5% хромосомных нарушений в абортивном материале. Примерно в 8% встречаются другие хромосомные нарушения, такие как двойные или тройные трисомии (около 1,4 и 0,05% соответственно). Эти показатели не изменились на протяжении ряда лет и не зависят от использования способа культивирования или частоты успешного получения культуры клеток, распространенность которых на сегодняшний день, судя по оценкам, составляет около 90%<sup>2,4,6</sup>. Риск повторного прерывания беременности не повышен или повышен незначительно (16%) в сравнении с изначальным риском для всех женщин (10–15%), поэтому **рутинное кариотипирование эмбриона при спонтанном аборте не является целесообразным и необходимым**<sup>4</sup>. Кроме того, следует отметить, что кариотипирование абортивного материала дает много ошибок вследствие возможной контаминации тканями матери, приводит к отказу от дальнейшего поиска причин ПНБ при обнаружении нарушений кариотипа и наличии нецитогенетических аномалий эмбриона<sup>7</sup>. Риск повторного возникновения аномалий количества хромосом низкий, поэтому **определение кариотипа эмбриона при спонтанном аборте в клинической практике нецелесообразно.** Половина структурных аномалий может наследоваться от родителей как сбалансированные хромосомные транслокации и инверсии. Этот тип хромосомных нарушений определяется при кариотипировании родителей, однако, основываясь на данных литературы, единое мнение о роли этих нарушений по-прежнему отсутствует. Сбалансированные хромосомные нарушения у родителей встречаются чаще после трех потерь беременности, а не после двух. Королевский колледж акушерства и гинекологии (RCOG)<sup>8</sup> рекомендует хромосомный анализ после трех спонтанных прерываний беременности, а ASRM<sup>9</sup> — после двух. Однако кариотипирование родителей является дорогостоящей процедурой и не всегда дает ценную информацию, поэтому его использования также можно избежать у большинства семейных пар<sup>\*10–11</sup>.

\* Для практической деятельности неважно, после двух или трех ПНБ следует проводить кариотипирование. С нашей точки зрения, оно желательно (но не обязательно!) при первом спонтанном выкидыше и практически необходимо после второго. Мы согласны с профессором Г. Керном, ибо контрверсия — отказ от кариотипирования при ПНБ — не имеет доказательной базы. — *Примеч. ред.*

## ПРОГНОЗ

Наличие цитогенетических аномалий объясняет потерю беременности. Тем не менее у большинства пар с ПНБ тщательное обследование, в том числе кариотипирование родителей, не дает положительного результата. В связи с этим большинство пар с ПНБ (около 50–70%) не имеют окончательного диагноза. Согласно данным публикаций, частота рождения живого ребенка обычно составляет 35–85% в парах с неустановленными причинами ПНБ, которые не проходили лечения или получали плацебо-терапию. Метаанализ рандомизированных проспективных исследований показывает, что 60–70% женщин с неустановленной причиной ПНБ успешно вынашивают следующую беременность<sup>12</sup>. ПНБ может быть связано с нарушениями со стороны эмбриона, не совместимыми с жизнью. С увеличением количества самопроизвольных абортс распространенность хромосомных нарушений снижается, а частота причин со стороны организма матери увеличивается<sup>13–14</sup>. Таким образом, большинство пар имеют благоприятный прогноз.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартный цитогенетический анализ тканей abortивного материала имеет выраженную зависимость от культивирования тканей и сопровождается значительной частотой неудачных попыток получения культуры клеток. В различных лабораториях этот показатель варьирует от 5 до 42%. Использование методики дифференцированного окрашивания хромосом при исследовании кариотипа позволяет оценить только структурные или количественные перестройки. Это трудоемкая процедура, результат которой зависит от уровня контаминации образца, наличия дефектов культивирования или чрезмерного роста клеток матери. Механизм смерти клетки *in vitro* исследован недостаточно. В связи с этим при культивировании достаточно часто встречаются неудачи. Другим возможным недостатком полупрямой подготовки культуры является несоответствие, которое может возникать между клетками эмбриона и ворсинами хориона. Такое расхождение может быть связано с мозаицизмом, который встречается только в ткани плаценты. Можно предположить, что нарушение культивирования тканей является маркером частичного геномного дисбаланса, не совместимого с нормальной пролиферацией клеток. Если эта гипотеза верна, то стандартный цитогенетический анализ при спонтанных прерываниях беременности может недооценивать частоту и разнообразие хромосомных аномалий. Таким образом, кариотип эмбриона не может быть точно определен по кариотипу ворсин. Предполагается, что доля мозаицизма составляет 1–2% при полупрямом методе подготовки хромосом в образце ворсин хориона. В связи с этими трудностями было доказано, что другие, более сложные тесты, такие как сравнительный ХМА и СГГ на микрочипах, позволяют преодолеть эти проблемы и выявить дополнительные генетические нарушения, такие как дисомия одного из родителей или случайная инактивация отцовской X-хромосомы. Учитывая, что ХМА не требует разделения клеток, он может быть информативен при гибели клеток плода вследствие нарушения культивирования<sup>15</sup>. В недавнем исследовании образцов, полученных у мертворожденных новорожденных, было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм с использованием анализа олигонуклеотидных

микрочипов с большей долей вероятности позволяет получить результаты, чем анализ кариотипа (84,4 в сравнении с 70,5%;  $p < 0,0001$ ). Этот метод обеспечивал и лучшее выявление генетических аномалий (анеуплоидии или вариации количества патогенных копий — 8,35 в сравнении с 5,8%;  $p = 0,007$ )<sup>16</sup>. ХМА может стать более полезным методом в будущем в качестве диагностического инструмента при условии увеличения его доступности и снижения стоимости (вместо кариотипирования родителей/абортированного материала)\*. Целесообразным у пациенток с ПНБ может быть дальнейшее исследование вариаций количества копий (ВКК) — нарушений ДНК, приводящих к тому, что клетка имеет нормальные или патологические варианты количества копий одного и более участков ДНК, особенно с участием генов, которые имеют импринтинг в плаценте. Однако следует отметить, что в настоящее время имеется мало данных об использовании ХМА у пациенток с рецидивирующими потерями беременности.

Доступные на сегодняшний день рекомендации по генетическому исследованию и консультированию пар с ПНБ свидетельствуют о том, что использование специализированных хромосомных исследований, таких как СГГ, субтеломерические исследования, интерфазное исследование сперматозоидов или тестирование на неслучайную инактивацию отцовской X-хромосомы, в настоящее время не оправдано, так как их клиническая эффективность до сих пор не определена.

Таким образом, на сегодняшний день **рутинным методом исследования является определение кариотипа эмбриона**, при этом методы ХМА по-прежнему слишком дороги, а доказательных данных об их эффективности при ПНБ недостаточно. Ниже приведены цитаты из некоторых руководств в отношении кариотипирования плода.

## ВЫДЕРЖКИ ИЗ КОНСЕНСУСА

**Гинекологи, акушеры и специалисты по фертильности из 18 стран, участвующие в трехдневном семинаре в Дании в 2002–2005 гг.**<sup>17</sup>: «Улучшение методик цитогенетического исследования позволяет более точно и достоверно оценить продукты зачатия. Учитывая прогресс диагностических возможностей, важно направить усилия на исследование abortивного материала в каждом случае прерывания беременности для более достоверной оценки экспериментальных методов лечения». Кариотипирование abortивного материала рекомендовано не было.

**Национальное общество консультантов по вопросам генетики (2005)**<sup>10</sup>: «Кариотипирование родителей является дорогостоящим методом и не всегда дает ценную информацию, поэтому использование этого метода у многих семейных пар нецелесообразно».

**Королевский колледж акушеров-гинекологов (RCOG) (2011)**<sup>8</sup>: «Цитогенетическое исследование abortивного материала необходимо проводить при возникновении трех и более потерь беременности. Кариотипирование

\* С этим трудно не согласиться. И совершенствование технологии, и снижение стоимости исследования делают кариотипирование и родителей, и (главное!) абортусов весьма востребованным. — *Примеч. ред.*

периферической крови родителей должно проводиться у пар с рецидивирующими спонтанными абортами в том случае, если тестирование кариотипа у эмбриона обнаруживает несбалансированные аномалии структуры хромосом». [Это утверждение размещено под категорией D (основано на неаналитических исследованиях и мнении экспертов)]. Колледж сделал заключение: цитогенетическое тестирование является дорогостоящим методом, являющимся резервной методикой для пациентов, которые получали лечение в связи с ПНБ или участвовали в экспериментальных исследованиях.

**Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) (2012)<sup>9</sup>:** «Тестирование продуктов зачатия имеет психологическое значение для пары, однако в этом подходе существует множество подводных камней, которые включают контаминацию образца клетками матери, отказ от поиска других причин ПНБ, если при цитогенетическом исследовании определяются отклонения кариотипа или нецитогенетические аномалии эмбриона».

## ВЫВОДЫ

- Риск повторного спонтанного аборта не отличается или незначительно превышает (16%) изначальный риск для всех женщин (10–15%), поэтому рутинное кариотипирование эмбриона после спонтанных абортов не является необходимым.
- Более чем в половине случаев абортивный материал имеет нормальный хромосомный набор, в то время как большинство хромосомных нарушений представлено аномалией количества хромосом (86%), при этом трисомия различных хромосом возникает более чем у 2/3 пациенток, что является следствием воздействия случайных факторов.
- Кроме того, принимая во внимание большое количество возможных причин ПНБ, можно предположить, что прогноз у женщин с **необъяснимой** причиной прерывания беременности (>50%) является неблагоприятным. Тем не менее **3/4 пациенток имеют шанс успешного вынашивания** последующей беременности, если прежде всего получат психологическую поддержку, а ультразвуковой скрининг подтвердит отсутствие патологических изменений.
- В настоящее время методика культивирования тканей для стандартного цитогенетического анализа является трудоемкой и может быть проблематичной вследствие внешней контаминации, неудачного культивирования или селективного роста клеток матери. Частота возникновения этих трудностей составляет 5–42%. В связи с тем что **распространенность хромосомных аномалий на протяжении длительного времени не изменяется**, она не зависит от метода, используемого в большинстве лабораторий (даже при современном уровне успешного культивирования, составляющем 90%), поэтому преимущества использования этого метода отсутствуют.
- ХМА в будущем может быть полезен в качестве диагностического метода, который заменит кариотипирование родителей и/или эмбриона, после накопления данных о его эффективности и снижении стоимости его проведения. Однако сегодня ХМА не оправдан.
- Суммируя данные ряда крупных консенсусов, приведенных выше, рутинное кариотипирование эмбриона при ПНБ не рекомендуется.

Таким образом, необходимо сделать вывод, что никаких клинических обоснований и психологических преимуществ кариотипирования эмбриона при ПНБ не существует. Этот вывод достоверно подтверждается при изучении данных современной литературы, а также клинических руководств на основе консенсусов ведущих профессиональных обществ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Penrose L.S., Delhanty J.D. Triploid cell cultures from a macerated foetus // *Lancet*. 1961. Vol. 10, N 1. P. 1261–1262.
2. Rubio C., Pehlivan T., Rodrigo L. et al. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: A minireview // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 53. P. 159–165.
3. Quenby S., Vince G., Farquharson R. et al. Recurrent miscarriage: A defect in nature's quality control? // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, N 8. P. 1959–1863.
4. Goddijn M., Leschot N.J. Genetic aspects of miscarriage // *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000. Vol. 14, N 5. P. 855–865.
5. Griebel C.P., Halvorsen J., Golemon T.B. et al. Management of spontaneous abortion // *Am. Fam. Physician.* 2005. Vol. 72, N 7. P. 1243–1250.
6. Yusuf R.Z., Naeem R. Cytogenetic abnormalities in products of conception: A relationship revisited // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 52, N 1. P. 88–96.
7. Pfeifer S., Fritz M., Goldberg J. et al. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98, N 5. P. 1103–1111.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Guideline No. 17, April 2011. URL: [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk).
9. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99, N 1. P. 63.
10. Laurino M.Y., Bennett R.L., Saraiya D.S. et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors // *J. Genet. Couns.* 2005. Vol. 14. P. 165–181.
11. Alijotas-Reig J., Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013. Vol. 68, N 6. P. 445–466.
12. Jeng G.T., Scott J.R., Burmeister L.F. A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage // *JAMA.* 1995. Vol. 274, N 10. P. 830–836.
13. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73, N 2. P. 300–304.
14. Kwinecka-Dmitriew B., Zakrzewska M., Latos-Bielecka A. et al. Frequency of chromosomal aberrations in material from abortions // *Ginekol. Pol.* 2010. Vol. 81. P. 896–901.
15. ACOG Committee Opinion No. 446: Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 114. P. 1161.
16. Reddy U.M., Page G.P., Saade G.R. et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367, N 23. P. 2185.
17. Christiansen O.B., Nybo Andersen A.M., Bosch E. et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83, N 4. P. 821–839.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: НЕОБХОДИМ ЛИ ПРЕДЫМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ? — ДА**

---

Пере Мир, Нассер Аль-Асмар, Лорена Родриго, Карлос Симон, Кармен Рубио

Причиной спонтанной потери беременности могут быть некоторые этиологические факторы как со стороны матери, так и со стороны плода. Хромосомные аномалии эмбриона/плода являются наиболее распространенным фактором развития самопроизвольных абортов: на них приходится около 50% всех потерь беременности на сроке гестации до 15 нед\*<sup>1</sup>. Термин «ПНБ» широко используется при потере **двух беременностей и более** у одних и тех же партнеров. Распространенность этого явления составляет до 5% среди пар репродуктивного возраста<sup>2</sup>. Наиболее частые причины ПНБ — иммунологические, эндокринные, анатомические и генетические факторы, однако примерно 50% ПНБ рассматриваются как имеющие невыясненный генез, или идиопатические. У этих пациенток хромосомные нарушения у плода описываются в качестве наиболее частой причины ПНБ. На их долю приходится до 55% случаев, при этом в 24,5% случаев потери беременности истинную причину установить не удастся<sup>3</sup>.

Супружеским парам с ПНБ, обусловленным хромосомными аномалиями у плода, было предложено пройти предымплантационный генетический скрининг (ПГС). ПГС позволяет провести хромосомный анализ эмбриона до его переноса в организм матери, поэтому в полость матки переносятся только эмбрионы с нормальным набором хромосом. При переносе эмбрионов с эуплоидным набором хромосом без хромосомных аномалий ПГС не только увеличивает частоту наступления беременности и успешной имплантации у пациенток с бесплодием, но и снижает частоту возникновения самопроизвольных абортов у женщин с ПНБ, а также резко уменьшает риск возникновения анеуплоидии у потомства. Несколько лет назад возникли значительные сомнения в целесообразности ПГС, так как ни одно из рандомизированных исследований не показало достоверных преимуществ этой методики [обзор Мастенброка (*Mastenbroek*) и др., 2011]<sup>4</sup>. Однако эти негативные результаты были связаны с техническими ограничениями FISH, которая использовалась

---

\* Как следует из предыдущих глав, даже приблизительное число генетически детерминированных потерь беременности на ранних сроках неизвестно, отсюда колебания от 50 (но не меньше) до 85%. — *Примеч. ред.*

в то время и позволяла анализировать только ограниченное количество хромосом, и более низким качеством методов биопсии эмбриона и условиями культивирования, чем те, которые используются сегодня<sup>5-8</sup>.

Появляется все больше данных, подтверждающих целесообразность использования ПГС при идиопатическом ПНБ. В исследовании, опубликованном *Bianco и соавт.*<sup>9</sup>, 46 939 женщинам выполнялась пренатальная диагностика. По результатам было подтверждено увеличение риска аномалий кариотипа у продуктов зачатия пациенток с идиопатическим ПНБ. Первые доказательства того, что пары с ПНБ имеют более высокий риск развития хромосомных аномалий у эмбриона (от 50 до 80%), были опубликованы нашей группой в 1998 г.<sup>10</sup> В дальнейшем эти результаты были подтверждены другими исследованиями<sup>11-17</sup>.

Во-первых, использование метода FISH при исследовании хромосом 13, 15, 16, 18, 21, 22, а также X- и Y-хромосом для отбора к переносу эмбрионов с нормальным хромосомным набором показало, что ПГС улучшает репродуктивные исходы<sup>11</sup>. Результаты наших исследований демонстрируют, что после ПГС значительно повышается частота успешной имплантации у супружеских пар, в анамнезе которых были самопроизвольные аборты, обусловленные анеуплоидией эмбриона. Во-вторых, было обнаружено, что частота выявления анеуплоидии эмбриона, наступления беременности и успешной имплантации у семейных пар с ПНБ, возникшим после лечения бесплодия, не отличаются от соответствующих показателей женщин, имеющих спонтанные аборты в анамнезе. В-третьих, случаев самопроизвольных абортов после ПГС в парах, где метод FISH в первую очередь показал отклонения со стороны спермы, зафиксировано не было. Наконец, наблюдалась более низкая частота имплантации у пар с пятью самопроизвольными абортами и более в анамнезе, что сочеталось с более низкой частотой хромосомных аномалий у эмбриона. Мы пришли к выводу, что рекомендовать ПГС необходимо в тех случаях, когда ПНБ сопровождается хромосомопатиями в пяти предыдущих потерях беременности, а также при высоком уровне хромосомных аномалий в сперме партнера<sup>11</sup>.

Систематический обзор доказательств эффективности ПГС у пациенток с ПНБ в сравнении с контрольной группой женщин, которым ПГС не проводился, подтвердил, что частота прерывания беременности при его использовании может быть ниже<sup>18</sup>. Данная методика продолжает развиваться и теперь позволяет оценить все 24 хромосомы человека с помощью новой технологии, которая известна как комплексный хромосомный скрининг (КХС) и которая позволяет преодолеть ограничения метода FISH. Было разработано несколько подходов к анализу 24 хромосом, однако предпочтительной диагностической методикой скрининга анеуплоидии является СГГ на микрочипах<sup>19,20</sup>. Фактически в программах ЭКО СГГ на микрочипах все чаще используется в качестве основного метода при КХС<sup>21-26</sup>.

Анализ с использованием СГГ может быть выполнен на трех типах клеток, которые получены путем биопсии, таких как полярные тельца, бластомеры трехдневного эмбриона и клетки трофобласта. Во всех трех случаях необходимы амплификация ДНК и обеспечение качества процесса (например, с помощью гелевого электрофореза). После этого амплифицированные образцы и контрольную ДНК метят флюорофорами Су3 и Су5, согласно инструкции производителя. Маркированные смеси объединяют

и гибридизируют на микрочипах. Каждый зонд является специфическим для определенной области хромосомы и занимает отдельное место на матрице. Потеря или появление дополнительного участка хромосомы определяется по цвету, который приобретает каждая точка после гибридизации. Методика включает конкурентную гибридизацию дифференциально меченых тестов и основных образцов ДНК. Интенсивность флюоресценции определяется с использованием лазерного сканера. Для обработки полученных данных используется специальное программное обеспечение. Весь протокол исследования занимает менее 24 ч. Таким образом, перенос эмбрионов и витрификация лишних зуплоидных эмбрионов могут быть запланированы на 5-й день после оплодотворения, если забор образцов тканей проводится на 3-й день, или на 6-й день, если проводится биопсия трофэктодермы.

В недавно опубликованном контролируемом ретроспективном исследовании по типу «случай—контроль», которое включало КХС в циклах ЭКО для пациенток с ПНБ, биопсию и ССГ проводили на 3-и сутки после оплодотворения. Частота имплантации КХС была достоверно выше в сравнении с контрольной группой (52,63 и 19,15%;  $p=0,001$ ), частота наступления клинически подтвержденной беременности тоже была выше (69,23 и 43,91%;  $p=0,0002$ ). Частота возникновения развивающейся беременности превосходила почти в 2 раза (61,54 и 32,49%;  $p=0,0001$ ), а вероятность наступления многоплодной беременности снижалась (8,33 и 34,38%;  $p=0,0082$ ). Отмечалась тенденция к уменьшению частоты спонтанного прерывания беременности (11,11 и 26,01%;  $p=0,13$ ). Авторы сделали вывод, что КХС эмбрионов на стадии дробления с использованием ССГ является применимым и безопасным методом скрининга анеуплоидии при идиопатическом ПНБ<sup>27</sup>.

За последние 3 года мы выполнили 329 исследований ССГ в циклах ЭКО с биопсией на 3-и сутки после оплодотворения у пар с двумя потерями беременности и более в анамнезе. У пациенток с ПНБ в возрасте менее 38 лет у 62,6% эмбрионов обнаруживались хромосомные аномалии. В 80% циклов мы смогли отобрать зуплоидные эмбрионы для переноса — среднее количество перенесенных эмбрионов составило 1,6 [стандартное отклонение (СО) — 1,0]. Частота наступления клинической беременности после переноса эмбриона составила 60%, частота имплантации — 47%, доля самопроизвольных аборт — 11,7%. У женщин с ПНБ в возрасте 38 лет и старше количество анеуплоидных эмбрионов значимо увеличилось до 83,7% ( $p < 0,05$ ), а зуплоидные эмбрионы для переноса были отобраны только в 56,4% циклов. Среднее число перенесенных эмбрионов составило 1,3 (СО — 1,0). Частота наступления клинической беременности у женщин с ПНБ в возрасте 38 лет и старше после переноса одного эмбриона составила 52,2%, частота имплантации — 50,3%, доля самопроизвольных аборт — 10,0%. Эти результаты показали очевидное преимущество скрининга 24 хромосом у пар с ПНБ (данные не опубликованы). В дальнейшем было проведено ретроспективное сравнительное исследование ПГС с помощью метода FISH для 9 хромосом и ПГС с методом ССГ на микрочипах для 24 хромосом у пациенток с ПНБ. По результатам были выявлены значительное увеличение частоты наступления беременности на один перенос эмбрионов и увеличение частоты наступления беременности на один индуцированный цикл ЭКО у женщин с применением ССГ на микрочипах в сравнении с группой FISH<sup>28</sup>.

Таким образом, накопленные данные показывают, что хромосомные аномалии являются основной причиной ПНБ неясной этиологии. Клинические

результаты свидетельствуют о том, что при использовании ПГС уменьшается частота потерь беременности вообще и неясной этиологии в частности. Эффективность ПГС еще больше возрастает при использовании метода КХС. Вне зависимости от стратегии, используемой для профилактики ПНБ, во всех случаях потери беременности для отбора пациенток к ПГС необходимо применение как рутинных исследований<sup>29</sup>, так и КХС абортивного материала.

Для того чтобы подтвердить клиническую эффективность КХС у пациенток с ПНБ, необходимы качественные рандомизированные контролируемые исследования. Основываясь на представленных здесь данных, мы сделали вывод, что ПГС с использованием КХС уменьшает частоту самопроизвольных абортов у пациенток с ПНБ, и рекомендуем использовать КХС у всех пациенток с ПНБ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Warren J.E., Silver R.M. Genetics of pregnancy loss // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 51. P. 84–95.
2. Stephenson M.D., Awartani K.A., Robinson W.P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: A case-control study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 446–451.
3. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 2297–2303.
4. Mastenbroek S., Twisk M., van der Veen F. et al. Preimplantation genetic screening: A systematic review and meta-analysis of RCTs // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. P. 454–466.
5. Cohen J., Wells D., Munne S. Removal of 2 cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests that are used to enhance implantation rates // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. P. 496–503.
6. Simpson J.L. What next for preimplantation genetic screening? Randomized clinical trial in assessing PGS: Necessary but not sufficient // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. P. 2179–2181.
7. Rubio C., Gimenez C., Fernandez E. et al. Spanish interest group in preimplantation genetics, Spanish society for the study of the biology of reproduction. The importance of good practice in preimplantation genetic screening: Critical viewpoints // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 2045–2047.
8. Mir P., Rodrigo L., Mateu E. et al. Improving FISH diagnosis for preimplantation genetic aneuploidy screening // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. P. 1812–1817.
9. Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L. et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. P. 1098–1102.
10. Simón C., Rubio C., Vidal F. et al. Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after in-vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage // *Reprod. Fertil. Dev.* 1998. Vol. 10. P. 87–92.
11. Rubio C., Buendía P., Rodrigo L. et al. Prognostic factors for preimplantation genetic screening in repeated pregnancy loss // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 18. P. 687–693.
12. Pellicer A., Rubio C., Vidal F. et al. In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: An analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 71. P. 1033–1039.
13. Werlin L., Rodi I., De Cherney A. et al. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 467–468.
14. Wilding M., Forman R., Hogewind G. et al. Preimplantation genetic diagnosis for the treatment of failed in vitro fertilization—embryo transfer and habitual abortion // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1302–1307.

15. Platteau P., Staessen C., Michiels A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 393–397.
16. Findikli N. Embryo aneuploidy screening for repeated implantation failure and unexplained recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online.* 2006. Vol. 13. P. 38–46.
17. Garrisi J.G., Colls P., Ferry K.M. et al. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 288–295.
18. Musters A.M., Repping S., Korevaar J.C. et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: A systematic review of the best available evidence // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 2153–2157.
19. Handyside A.H. 24 chromosome copy number analysis: A comparison of available technologies // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 595–602.
20. Simpson J.L. Preimplantation genetic diagnosis to improve pregnancy outcomes in subfertility // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 26. P. 805–815.
21. Rubio C., Rodrigo L., Mir P. et al. Use of array comparative genomic hybridization (array-CGH) for embryo assessment: Clinical results // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 1044–1048.
22. Schoolcraft W.B., Fragouli E., Stevens J. et al. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 1700–1706.
23. Forman E.J., Tao X., Ferry K.M. et al. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 1217–1222.
24. Mir P., Rodrigo L., Mercader A. et al. False positive rate of an arrayCGH platform for single-cell preimplantation genetic screening and subsequent clinical application on day-3 // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30. P. 143–149.
25. Yang Z., Liu J., Collins G.S. et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: Results from a randomized pilot study // *Mol. Cytogenet.* 2012. Vol. 5. P. 24–29.
26. Hodes-Wertz B., Grifo J., Ghadir S. et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 675–680.
27. Keltz M.D., Vega M., Sirota I. et al. Preimplantation genetic screening (PGS) with comparative genomic hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30, N 10. P. 1333–1339.
28. Rubio C., Rodrigo L., Mateu E. et al. Array CGH vs FISH in recurrent miscarriage couples // *Hum. Reprod.* 2013. Abstract Book ESHRE Annual meeting. P. 444.
29. Branch D.W., Gibson M., Silver R.M. Clinical practice: Recurrent miscarriage // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1740–1747.

## ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ ПРЕДЫМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ИЛИ ПРЕДЫМПЛАНТАЦИОННУЮ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ДИАГНОСТИКУ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ? — НЕТ

---

Анна М. Мастерс, Мариетте Годджин

### ВВЕДЕНИЕ

Ведение пациенток с ПНБ является сложной клинической задачей. Несмотря на множество пар с этой проблемой, лечения, основанного на данных доказательной медицины и направленного на увеличение частоты рождения живых детей или снижение частоты спонтанных аборт, все еще не разработано. Необъяснимая потеря беременности является диагнозом исключения, который используется в том случае, если при обычном обследовании установить ее причину не удастся<sup>1</sup>. Это не окончательный диагноз. Несмотря на то что эффективная терапия этого состояния отсутствует, оно вызывает тревогу пациенток и разочарование у врача, что часто приводит к назначению необоснованных методов диагностики и терапии, вместо того чтобы придерживаться принципа, согласно которому **лечение таким парам не показано**<sup>2</sup>.

ПГС был предложен в качестве диагностического метода для пар с неустановленной причиной потери беременности, так как у значительного числа пациенток с ПНБ может иметь место анеуплоидия эмбриона. Распространенность хромосомных аномалий плода у пар с одним спорадическим спонтанным аборт в анамнезе составляет 45%<sup>3</sup>. Эти данные основываются на 13 исследованиях, включающих образцы abortивного материала из 7012 спонтанных прерываний беременности. Распространенность хромосомных аномалий у пациенток, имеющих повторное прерывание беременности после предшествующего спонтанного аборта, сопоставима с предыдущими данными и составляет 39% (результаты основаны на данных 6 исследований, включающих 1359 образцов abortивного материала)<sup>3</sup>. Кроме того, ПГД предлагается парам с ПНБ и диагностированными структурными аномалиями хромосом у родителей. Применение предимплантационного скрининга при прерывании беременности неуточненной этиологии и ПГД при структурных аномалиях хромосом у родителей является предметом обсуждения данной главы.

Женщины с рецидивирующей потерей беременности готовы опробовать любые методы лечения<sup>4</sup>. В этой главе мы попытаемся показать, что использование предимплантационного скрининга и ПГД является необоснованным

в связи с необходимостью проведения инвазивных вмешательств [ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ)], хотя пары с ПНБ и без того имеют достаточно высокий шанс рождения живого ребенка без вмешательств. При этом частота рождения живого ребенка при использовании ПГС и ПГД у этих пациенток достоверно не изменяется.

## ПРЕДЫМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

ПГС является вмешательством, которое изначально было предложено в качестве меры по увеличению частоты успешной беременности и снижению риска спонтанных аборт, обусловленных анеуплоидией у плода. При ПГС эмбрионы отбирают для переноса на основании исследования хромосомного набора биоптата одной бластомеры эмбриона, биопсии полярного тельца или трофэктодермы 5-дневных бластоцист<sup>5-7</sup>. Исследование, проведенное в 2007 г., показало, что у женщин по мере увеличения возраста использование ПГС фактически приводит к снижению частоты наступления беременности<sup>8</sup>. Результаты показывают уменьшение этого показателя до 24% в группе с использованием ПГС в сравнении с 35% в контрольной группе (отношение рисков — 0,68; 95% ДИ — 0,50–0,92). Эти данные в последующем были подтверждены в метаанализе, включающем данные 9 рандомизированных контролируемых исследований<sup>9</sup>.

## НЕОБХОДИМО ЛИ ПРОВОДИТЬ ПРЕДЫМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ АНЕУПЛОИДИИ У ПЛОДА?

Мнения исследователей об эффективности кариотипирования abortивного материала в качестве рутинной клинической практики при спонтанном прерывании беременности расходятся. Четких клинических доказательств эффективности этой методики нет, однако генетическое исследование эмбриона может дать дополнительную информацию в спорных случаях<sup>3</sup>. Было высказано предположение, что предимплантационный скрининг необходимо проводить только для пар с документально подтвержденной анеуплоидией у эмбриона. Тем не менее три исследования показали, что эти пациенты имеют даже более благоприятный прогноз, чем при эуплоидном наборе хромосом эмбриона<sup>10-12</sup>. В случаях подтвержденной анеуплоидии вероятность того, что ПГС увеличит шанс рождения живого ребенка, низка, однако это положение до сегодняшнего дня подтверждено не было. Результаты, полученные в ходе наблюдательных исследований, всегда необходимо анализировать с осторожностью, так как у большинства пациенток, особенно молодых женщин, есть хорошие шансы на рождение живого ребенка.

В случаях рецидивирующей анеуплоидии у эмбриона необходимо иметь в виду, что **диагноз, установленный на сроке гестации 7–8 нед, после уже произошедшего спонтанного аборта, не имеет ничего общего с выявлением анеуплоидии при тестировании одной или двух клеток на очень ранних сроках развития эмбриона** и не может рассматриваться в качестве фактора, обосновывающего необходимость ПГС. Диплоидный анеуплоидный мозаицизм является наиболее распространенной формой хромосомного набора предимплантационных эмбрионов при ЭКО. Таким образом, достоверное определение

плоидности хромосомного набора на стадии расщепления эмбриона, основанное на анализе одной клетки, невозможно<sup>13</sup>. В связи с этим тестирование для выявления анеуплоидии при биопсии blastomera эмбриона, полярного тельца или трофэктодермы 5-дневной бластоцисты не имеет клинического значения<sup>5–7</sup>. Методы исследования хромосомного набора могут отличаться по частоте выявления анеуплоидии. Например, генетический анализ с помощью СГГ позволяет выявить большее число анеуплоидий в сравнении с FISH. Кроме того, СГГ на микрочипах позволяет выявить хромосомные вариации неясного значения. При наличии хромосомных вариаций неясного значения эмбрионы не замещаются, поэтому некоторое количество нормальных эмбрионов может быть забраковано, что также снижает возможность рождения живого ребенка.

## **СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЖЕНЩИНАМ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ?**

Пары с ПНБ неустановленной этиологии рассматриваются как кандидаты для ПГС. Обоснованием использования ПГС у этой группы пациенток является утверждение, согласно которому причиной ПНБ может быть анеуплоидия эмбриона<sup>14–18</sup>. Учитывая, что ПГС является инвазивной процедурой и требует ЭКО, заключение, что ПГС увеличивает вероятность рождения живого ребенка, должно быть достоверно доказано, прежде чем внедрять ПГС в повседневную клиническую практику. Тем не менее в настоящее время ПГС широко используется при ПНБ во всем мире<sup>19</sup>. Согласно данным заключения Европейского общества репродукции и эмбриологии (*European Society of Human Reproduction and Embryology* — ESHRE) о предгравидарной генетической диагностике, у пар с ПНБ наблюдалось увеличение количества циклов ПГС от 285 в 2003 до 2100 в 2009 г.<sup>19,20</sup>. Действующие рекомендации данного заключения не включают выводов о пользе или необходимости отказа от использования ПГС у пар с ПНБ<sup>19,21</sup>. Согласно руководству Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), имеющиеся на сегодняшний день данные не подтверждают эффективность использования ПГС в целях увеличения количества рождений живого ребенка у пациенток с ПНБ, поскольку отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований<sup>22,23</sup>.

В недавнем обзоре были описаны четыре наблюдательных исследования, касающиеся ПНБ неустановленной этиологии и ПГС<sup>24</sup>. Всего в обзор были включены данные 181 пары (от 10 до 58 в исследованиях). Среднее количество спонтанных абортов в анамнезе составило 2,8–4,7, а средний возраст матери — 35,4–37,6 лет. Во всех исследованиях проводили биопсию эмбрионов на 3-й день развития, аспирацию и анализ одной или двух blastomeres. Для дифференцированного скрининга анеуплоидии в каждом исследовании использовались FISH-зонды (минимум 3, максимум 9 зондов). Кроме того, в каждом исследовании отличалось количество переносимых эмбрионов (осуществлялся перенос 1–5 эмбрионов). Среднее количество циклов составило 1,3 на пару (от 1,2 до 1,6 циклов) во всех пяти исследованиях<sup>17,18,24–26</sup>. Частота рождения живого ребенка для каждой пары в четырех исследованиях

варьировала от 19 до 46% (средний показатель — 35%; медиана — 40%), а частота возникновения спонтанного аборта на каждую пару — 0–10% (средний показатель — 9%; медиана — 9%). После публикации этого обзора были описаны результаты недавнего исследования, в котором рассматривались исходы ПГС для каждого цикла в целом для пар с ПНБ, а не на каждую пару<sup>27</sup>. В этом исследовании использовалась СГГ на микрочипах. По результатам исследования частота рождения живого ребенка в каждом цикле составила 33%, а частота возникновения спонтанного аборта на каждый начатый цикл — 2%.

Резюме причин, выступающих против проведения ПГС у женщин с неустановленными причинами ПНБ, представлено в табл. 7.1. На настоящий момент ни в РКИ, ни в нерандомизированных сравнительных исследованиях сравнения эффективности ПГС с наступлением беременности с естественным зачатием у пар с ПНБ неясной этиологии не проводилось. Тем не менее необходимость РКИ по этой проблеме очевидна, особенно учитывая растущее число процедур ПГС, выполняемых у пациенток с ПНБ неясной этиологии во всем мире.

Таблица 7.1

### Причины отказа от предимплантационного генетического скрининга/предимплантационной генетической диагностики при привычном невынашивании беременности

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доводы против проведения ПГС у женщин с ПНБ неустановленной этиологии:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– отсутствие данных об увеличении вероятности рождения живого ребенка после проведения ПГС в сравнении с естественным зачатием;</li> <li>– относительно благоприятные исходы беременности при ее наступлении естественным путем у пациенток с ПНБ неустановленной этиологии;</li> <li>– необходимость использования инвазивных методик (ЭКО/ИКСИ);</li> <li>– процедуры ЭКО/ИКСИ сопровождаются увеличением риска развития осложнений и высокой стоимостью оказания медицинской помощи</li> </ul> </li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доводы в пользу проведения ПГД у женщин с ПНБ и хромосомными аномалиями у родителей:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– вероятность того, что из анамнеза ПНБ будут получены данные о жизнеспособном потомстве с наличием несбалансированных хромосомных нарушений, мала;</li> <li>– в настоящее время считается, что кариотипирование родителей нецелесообразно для семейных пар с ПНБ при отсутствии в их анамнезе случаев рождения ребенка с тяжелыми врожденными пороками развития;</li> <li>– данных об увеличении вероятности рождения живого ребенка после проведения ПГД в сравнении с естественным зачатием нет;</li> <li>– относительно благоприятные кумулятивные исходы беременности после зачатия естественным путем;</li> <li>– необходимость проведения инвазивных процедур (ЭКО/ИКСИ);</li> <li>– использование ЭКО/ИКСИ сопровождается увеличением риска развития осложнений и высокой стоимостью оказания медицинской помощи</li> </ul> </li> </ul> |

### КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В главе 22 пациенток с ПНБ классифицируют на группы с благоприятным, умеренным и неблагоприятным прогнозом в зависимости от количества спонтанных прерываний беременности в анамнезе и других факторов. Следует иметь в виду, что большинство пар попадают в группу с благоприятным прогнозом и имеют относительно высокий шанс рождения живого ребенка после наступления беременности при естественном зачатии. Расчет индивидуального

прогноза рождения живого ребенка при спонтанно наступившей беременности<sup>28</sup> для пациентки может быть наиболее полезным. Кроме того, ведение пар с рецидивирующими потерями беременности будет более эффективным при разработке индивидуального плана с учетом их предпочтений на момент спонтанного аборта и при наступлении последующей беременности<sup>29, 30</sup>.

Моральный долг врача — обеспечить женщину достоверными литературными данными, предпочтительно полученными из клинических исследований с адекватным дизайном. Информация с сайтов клиник репродуктивной медицины, утверждающая, что ПГС улучшает исходы беременности, является необоснованной.

Следует иметь в виду, что ПГС (с биопсией blastomeres и использованием метода FISH) у **более старших пациенток даже снижает частоту наступления беременности** в сравнении с женщинами, которым ПГС не проводился<sup>8, 31</sup>. Это укрепляет уверенность в том, что ПГС с использованием новых методик, таких как биопсия трофэктодермы и СГГ на микрочипах, возможен только в условиях исследований с тщательно проработанным дизайном. В настоящее время наиболее часто применяется ПГС с использованием биопсии трофэктодермы 5-дневной blastocyst и СГГ на микрочипах. Несколько недавно опубликованных исследований представили результаты использования новых методик, однако в этих исследованиях участвовали только женщины со сниженной репродуктивной функцией и изначальным наличием показаний к ЭКО<sup>32–34</sup>. Для женщин с ПНБ в анамнезе и наступлением беременности при **естественном зачатии** данных, полученных в клинических исследованиях об использовании этих методов, **на сегодняшний день по-прежнему нет**.

При правильно организованном консультировании использования дорогих, инвазивных и потенциально опасных методов лечения, не имеющих доказательной базы, таких как ПГС, можно избежать.

## **СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННУЮ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ДИАГНОСТИКУ ЖЕНЩИНАМ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ПОТЕРЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ И ХРОМОСОМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У РОДИТЕЛЕЙ?**

Ранее ПГД использовалась в качестве метода профилактики спонтанного прерывания беременности у пациенток с нарушениями кариотипа у родителей. Обоснованием ее использования была возможность предотвращения передачи сбалансированных транслокаций эмбриону в несбалансированном виде. ПНБ может сопровождаться носительством хромосомных аномалий у одного из родителей. Чаще всего это сбалансированные хромосомные транслокации. Реже встречаются инверсии хромосом. Тем не менее даже при наличии хромосомных перестроек у родителей эмбрион может иметь нормальный кариотип, оставаясь, как и родители, носителем хромосомной аномалии или иметь несбалансированный кариотип. Последнее состояние может быть причиной спонтанного аборта, мертворождения или рождения ребенка с выраженными врожденными пороками развития.

Риск возникновения несбалансированных аномалий у жизнеспособного потомства в парах-носителях достаточно низкий (0,7%)<sup>35,36</sup>. Носители сбалансированных хромосомных аномалий с наличием ПНБ в анамнезе, судя по всему, формируют другую подгруппу и имеют репродуктивные риски, отличающиеся от таковых у пар-носителей данной аномалии, у которых в анамнезе есть рождение ребенка с несбалансированным кариотипом или рождение потомства с несбалансированными аномалиями. Жизнеспособное потомство с несбалансированными аномалиями хромосом у пациенток с ПНБ в анамнезе обнаруживается редко. Подгруппа пациенток с ПНБ в основном склонна к невынашиванию, поэтому при консультировании основное внимание уделяется этому вопросу, а не риску возникновения несбалансированных хромосомных аномалий у потомства. Было выдвинуто предположение, что ПГД должна предлагаться всем парам, являющимся носителями хромосомных аномалий. Целями ПГД в таком случае были бы снижение частоты возникновения несбалансированного кариотипа у потомства и уменьшение риска прерывания беременности. Тем не менее, несмотря на то что данная теория звучит обоснованно, обзор полученных данных подтвердить ее не смог<sup>37</sup>. В недавно опубликованном систематическом обзоре рандомизированных контролируемых и нерандомизированных сравнительных исследований, которые бы сравнивали влияние ПГД с естественным зачатием, обнаружено не было<sup>38–40</sup>. Данные могли быть получены только из наблюдательных исследований и описания клинических случаев. На основании этого был сделан вывод, что данных, указывающих на способность ПГД увеличивать частоту рождения живых детей у женщин с ПНБ в сравнении с естественным зачатием, на настоящее время недостаточно. После этого обзора было опубликовано ретроспективное исследование<sup>41</sup>. В этом исследовании были описаны 192 пары с ПНБ, являющиеся носителями сбалансированных хромосомных аномалий, проходящие ПГД. ПГД проводилась с использованием FISH-анализа полярных телец или бластомер. Несмотря на то что при ПГД были показаны благоприятные исходы ЭКО, исследование имело неадекватный дизайн<sup>42</sup>. В связи с этим по-прежнему очень важно, чтобы пара могла получить консультацию, основанную на достоверных данных.

ПГД стоит дорого, поэтому не используется у пар с ПНБ, являющихся носителями сбалансированных хромосомных аномалий. В случае сопутствующей субфертильности, требующей ЭКО/ИКСИ, баланс преимуществ и рисков смещается в сторону преимуществ, и в этом случае возможна ПГД. Тем не менее даже в этой ситуации необходимо иметь в виду, что существующие данные не поддерживают использование ПГД, потому что **никаких убедительных доказательств того, что эта процедура увеличивает частоту рождения живых детей, нет**. Причины отказа от ПГД у женщин с ПНБ и наличием у родителей хромосомных перестроек представлены в табл. 7.1.

Фактически же имеющиеся данные указывают на то, что наличие хромосомных аномалий у родителей, являющихся их носителями, очень редко вызывает возникновение несбалансированных хромосомных аномалий у жизнеспособного потомства, в связи с чем считается, что кариотипирование родителей нецелесообразно для семейных пар с ПНБ при отсутствии в их анамнезе случаев рождения ребенка с тяжелыми врожденными пороками развития<sup>35,36,43</sup>.

## КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПО ВОПРОСАМ ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Большинство пар с ПНБ и хромосомными аномалиями у родителей имеют относительно высокую частоту рождения живого ребенка (кумулятивную) после наступления беременности при естественном зачатии. Расчет индивидуального прогноза рождения живого ребенка при спонтанно наступившей беременности для пациентки может быть наиболее полезным<sup>35</sup>. Кроме того, улучшить тактику ведения этих пар можно с помощью адекватного плана поддерживающего лечения при спонтанном наступлении беременности<sup>30</sup>. В настоящее время новые данные предлагают отказаться от кариотипирования родителей при ПНБ в случае отсутствия в семейном анамнезе рождения ребенка с тяжелыми врожденными пороками развития. Вероятность того, что из анамнеза женщин с ПНБ будут получены данные о жизнеспособном потомстве с наличием несбалансированных хромосомных нарушений, мала. В связи с этим логично предположить, что необходимости в ПГД для снижения и без того незначительного риска возникновения несбалансированных хромосомных нарушений у потомства этих пар нет<sup>35,36</sup>. Утверждение, согласно которому ПГД снижает частоту спонтанной потери беременности, следует рассматривать в контексте отсутствия клинических исследований, подтверждающих его. При правильно организованном консультировании использования дорогих, инвазивных и потенциально опасных методов лечения, не имеющих доказательной базы, таких как ПГС, можно избежать.

### ВЫВОДЫ

Большинство женщин с ПНБ имеют благоприятный прогноз после естественного зачатия и высокую кумулятивную частоту рождения живого ребенка<sup>28</sup>. Согласно анализу литературы, достоверных данных, указывающих на то, что ПГС и ПГД увеличивают частоту рождения живого ребенка в сравнении с естественным зачатием, нет. Учитывая высокую стоимость метода и возможные осложнения, связанные с ЭКО/ИКСИ, четких доводов в пользу ПГД в повседневной клинической практике у пациенток с ПНБ неясной этиологии нет. В настоящее время необходимы качественные сравнительные исследования, касающиеся этого вопроса. Кроме того, до сих пор нет достоверного обоснования для кариотипирования родителей у пар с ПНБ при отсутствии в анамнезе рождения детей с тяжелыми врожденными пороками развития. Соответственно, **нет показаний и к ПГД в целях снижения незначительного риска возникновения несбалансированных хромосомных аномалий у потомства этих пар.**

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность клиническому эмбриологу С. Мастенброку (*Mastenbroek S.*) за внимательное прочтение этой главы и комментарии к ней.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rai R., Regan L. Recurrent miscarriage // *Lancet*. 2006. Vol. 368. P. 601–611.
2. Franssen M.T., Korevaar J.C., van der Veen F. et al. Management of recurrent miscarriage: Evaluating the impact of a guideline // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 5. P. 1298–1303.

3. van den Berg M.M., van Maarle M.C., van Wely M. et al. Genetics of early miscarriage // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. Vol. 1822. P. 1951–1959.
4. van den Boogaard E., Hermens R.P., Leschot N.J. et al. Identification of barriers for good adherence to a guideline on recurrent miscarriage // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2011. Vol. 90. P. 186–191.
5. Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P. et al. Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos // *Fertil. Steril*. 1997. Vol. 68. P. 1128–1131.
6. Munné S., Magli C., Cohen J. et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of an euploidy in human embryos // *Hum. Reprod*. 1999. Vol. 14. P. 2191–2199.
7. McArthur S.J., Leigh D., Marshall J.T. et al. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts // *Fertil. Steril*. 2005. Vol. 84. P. 1628–1636.
8. Mastenbroek S., Twisk M., van Echten-Arends J. et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. P. 9–17.
9. Mastenbroek S., Twisk M., van der Veen F. et al. Preimplantation genetic screening: A systematic review and meta-analysis of RCTs // *Hum. Reprod. Update*. 2011. Vol. 17. P. 454–466.
10. Carp H., Toder V., Aviram A. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril*. 2001. Vol. 75. P. 678–682.
11. Sullivan A.E., Silver R.M., LaCoursiere Y. et al. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol*. 2004. Vol. 104. P. 784–788.
12. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril*. 2000. Vol. 73. P. 300–304.
13. van Echten-Arends J., Mastenbroek S., Sikkema-Raddatz B. et al. Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: A systematic review // *Hum. Reprod. Update*. 2011. Vol. 17. P. 620–627.
14. Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P. et al. The role of preimplantation diagnosis for a neuploidies // *Reprod. Biomed. Online*. 2002. Vol. 4. P. 31–36.
15. Werlin L., Rodi I., Decherney A. et al. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology // *Fertil. Steril*. 2003. Vol. 80. P. 467–468.
16. Rubio C., Pehlivan T., Rodrigo L., Simón C. et al. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: A mini review // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2005. Vol. 53. P. 159–165.
17. Munné S., Chen S., Fischer J. et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages // *Fertil. Steril*. 2005. Vol. 84. P. 331–335.
18. Mantzouratou A., Mania A., Fragouli E. et al. Variable aneuploidy mechanisms in embryos from couples with poor reproductive histories undergoing preimplantation genetic screening // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. P. 1844–1853.
19. Harper J.C., Boelaert K., Geraedts J. et al. ESHRE PGD Consortium data collection V: Cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003 // *Hum. Reprod*. 2006. Vol. 21. P. 3–21.
20. Goossens V., Traeger-Synodinos J., Coonen E. et al. ESHRE PGD Consortium data collection XI: Cycles from January to December 2008 with pregnancy follow-up to October 2009 // *Hum. Reprod*. 2012. Vol. 27. P. 1887–1911.
21. Harton G.L., Harper J.C., Coonen E. et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD // *Hum. Reprod*. 2011. Vol. 26. P. 25–32.
22. ASRM. The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and the Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: A practice Committee opinion // *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 90. P. S136–S146.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril*. 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.

24. Musters A.M., Repping S., Korevaar J.C. et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: A systematic review of the best available evidence // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 2153–2157.
25. Wilding M., Forman R., Hogewind G., Di M.L. et al. Preimplantation genetic diagnosis for the treatment of failed in vitro fertilization-embryo transfer and habitual abortion // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1302–1307.
26. Platteau P., Staessen C., Michiels A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 393–397.
27. Hodes-Wertz B., Grifo J., Ghadir S. et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 675–680.
28. Brigham S.A., Conlon C., Farquharson R.G. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2868–2871.
29. Musters A.M., Taminau-Bloem E.F., van den Boogaard E. et al. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: Patients' perspectives // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. P. 873–877.
30. Musters A.M., Koot Y.E., van den Boogaard N.M. et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: A survey to quantify women's preferences // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 398–405.
31. Twisk M., Mastenbroek S., van Wely M. et al. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 1. CD005291.
32. Yang Z., Liu J., Collins G. et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: Results from a randomized pilot study // *Mol. Cytogenet.* 2012. Vol. 5. P. 24.
33. Forman E., Hong K., Ferry K. et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: A randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 100–107.
34. Scott R., Upham K., Forman E. Blastocyst biopsy with comprehensive screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: A randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 697–703.
35. Franssen M., Korevaar J., van der Veen F. et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Index-control study // *BMJ.* 2006. Vol. 29. P. 759–763.
36. Barber J.C., Cockwell A.E., Grant E. et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? // *BJOG.* 2010. Vol. 117. P. 885–888.
37. Franssen M.T.M., Musters A.M., van der Veen F. et al. Reproductive outcome after preimplantation genetic diagnosis in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: A systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. P. 467–475.
38. Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T. et al. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement // *J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 53. P. 622–628.
39. Carp H.J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
40. Stephenson M., Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 1076–1082.
41. Fischer J., Colls P., Escudero T. et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 283–289.
42. Stephenson M., Goddijn M. A critical look at the evidence does not support PGD for translocation carriers with a history of recurrent losses // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. e1.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Green-Top Guideline 17. 2011.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: СКРИНИНГ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: ДОСТАТОЧНО НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

---

Говард Какл

### **ПРЕДПОСЫЛКИ**

Женщины с ПНБ имеют повышенный риск возникновения хромосомных аномалий у плода при последующих беременностях. Однако, за исключением установленного носительства сбалансированных транслокаций, риск не так и высок, чтобы автоматически оправдывать использование методов инвазивной пренатальной диагностики. В прошлом я утверждал, что политики постоянного риска, переоцененной с помощью последовательного многократного определения маркеров антенатального скрининга, достаточно<sup>1</sup>. В последние годы возможности скрининга наиболее распространенных трисомий значительно улучшились за счет использования так называемых методик неинвазивной пренатальной диагностики. В этой главе я буду утверждать, что развитие этих методов **не исключает возможности непрерывного антенатального скрининга с использованием обычных маркеров**, более того, оно создает для него более благоприятные условия.

### **ЦЕЛЬ СТАНДАРТНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Скрининг хромосомных аномалий имеет простую цель — выявление беременностей с достаточно высоким риском поражения ребенка, чтобы оправдать затраты на инвазивное исследование и связанные с этим риски. БВХ и амниоцентез в среднем у 0,5% женщин приводят к гибели плода<sup>2</sup>, хотя этот показатель может варьировать в зависимости от навыков и опыта конкретного врача, выполняющего эти методики. В США возмещение расходов за проведение процедур и кариотипирования через систему *Medicare* составляет около 1500 долларов США<sup>3</sup>.

Местные протоколы и национальные рекомендации, определяющие то, что следует считать достаточно высоким риском, чтобы оправдать инвазивное вмешательство, основаны на инициативе клинических специалистов, величине тарифов возмещения и мнениях профессиональных организаций. При кариотипировании 70 000 произвольно отобранных новорожденных хромосомные аномалии при рождении встречались относительно редко (0,6%),

при этом в подсчет не включались хромосомные мозаики<sup>4</sup>. В связи с этим с момента внедрения в практику стандартное неселективное инвазивное тестирование не рассматривалось в качестве рутинного метода, скорее, оно являлось методом выбора в определенных ситуациях: при более старшем возрасте матери и наличии хромосомных аномалий в семейном анамнезе.

Возраст матери непосредственно влияет на частоту рождения ребенка с синдромом Дауна. Этот показатель увеличивается в порядке 0,11; 0,26; 0,98 и 3,5% в возрасте 30, 35, 40 и 45 лет соответственно<sup>5</sup>. Расчетный риск развития всех аутосомных трисомий (синдромов Дауна, Эдвардса и Патау) составляет 0,48 и 1,6% в возрасте 35–39 лет и 40–44 года, а всех хромосомных аномалий — 0,81 и 2,4% соответственно<sup>6</sup>. Наличие хромосомных аномалий в семейном анамнезе связано со значительно более высоким риском, чем при обнаружении сбалансированных транслокаций у матери<sup>7</sup>, тогда как носительство сбалансированных хромосомных аномалий по отцовской линии и отсутствие носительства хромосомной аномалии имеют незначительный риск с увеличением возраста матери. При наличии синдрома Дауна у пробанда и отсутствия носительства сбалансированных аномалий у родителей риск во II триместре составляет 0,54% для синдрома Дауна и 0,24% для других анеуплоидий<sup>8</sup>.

Тестирование этих двух групп повышенного риска может незначительно влиять на показатель рождаемости, так как большинство хромосомных аномалий возникают у молодых женщин и являются спорадическими. Эти доводы привели к разработке новых методов отбора пациенток для инвазивного тестирования.

## МЕТОДЫ СТАНДАРТНОГО СКРИНИНГА

В середине 1980-х гг. в сыворотке крови матери был обнаружен ряд маркеров анеуплоидии: ХГЧ, свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ,  $\alpha$ -фетопротеин, неконъюгированный эстриол (ЕЗ), ингибин А и ассоциированный с беременностью протеин плазмы (РАРР-А). Кроме того, были выявлены еще более избирательные ультразвуковые маркеры: воротниковое пространство, носовая кость (НК), трикуспидальная регургитация и венозный проток.

Различные комбинации маркеров при одновременном определении послужили основой для первых эффективных протоколов скрининга. Эффективность данного подхода, как правило, определяется с помощью статистической модели, позволяющей рассчитать предполагаемую частоту обнаружения, долю патологических беременностей, отобранных для инвазивного тестирования, и количество ложноположительных результатов — долю отобранных для инвазивного исследования пациенток, у которых нарушения не обнаружены. Частота выявления синдрома Дауна при использовании модели прогнозирования с пороговым значением 1:250 (норма для Великобритании) и частота выявления ложноположительных результатов составляют 68 и 4,2% для наилучшей комбинации исследования сыворотки крови матери в начале II триместра (квадротест —  $\alpha$ -фетопротеин, свободный  $\beta$ -ХГЧ, неконъюгированный эстриол и ингибин) в сравнении с 82 и 2,4% соответственно для комбинации, наиболее широко используемой в I триместре беременности [комбинированный тест на ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (*pregnancy-associated plasma protein-A*, РАРР-А — РАРР-А) и свободный  $\beta$ -ХГЧ в 10 нед и толщина воротникового пространства

в 11 нед)<sup>9</sup>. В США, где пороговое значение во II триместре составляет 1:270, что эквивалентно примерно 1:350 на сроке родов, частота составляет 73, 5,9; 84 и 3,2% соответственно.

Те же маркеры в некоторых случаях позволяют обнаружить большую часть случаев синдрома Эдвардса. Во II триместре это требует наличия отдельного порогового значения, но в I триместре он чаще всего обнаруживается при обследовании в связи с повышением риска синдрома Дауна. Многие из оставшихся тяжелых, но нелетальных хромосомных аномалий также выявляются случайно при обследовании пациенток с высоким риском развития синдромов Дауна или Эдвардса<sup>10</sup>. Несмотря на то что другие признаки (в частности толщина воротникового пространства<sup>11</sup>) даже более часто сочетаются с очень высокими уровнями маркеров, зачастую они не используются в клинической практике для расчета риска возникновения других заболеваний.

## ТАКТИКА ДЛЯ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

Первоначально скрининг проводили не у всех беременных, а только у тех, кто входил в группу высокого риска (учитывали возраст матери и анамнез). Было отмечено, особенно в США, что женщинам традиционных групп высокого риска чаще проводилось инвазивное диагностическое тестирование, при этом менее информативными скрининговыми процедурами пренебрегали. В конце концов было признано, что такой гибридный подход неэффективен, так как инвазивное тестирование проводилось многим женщинам с потенциально низким риском. Было предложено использовать скрининг у всех беременных.

Несмотря на то что женщины с ПНБ имеют повышенный риск хромосомных аномалий у плода при последующих беременностях, он не так велик. Исследование с участием почти 47 000 женщин, проходивших инвазивную пренатальную диагностику, показало устойчивое повышение риска анеуплоидии с увеличением количества спонтанных аборт в анамнезе<sup>12</sup>. После внесения поправки на возраст, паритет и показания к тестированию отношения шансов в сравнении с пациентками без потерь беременности в анамнезе составили 1,21; 1,26; 1,51 при одном, двух, трех прерываниях беременности и более соответственно. Для женщин в возрасте 30 лет с ПНБ это было незначительное увеличение риска в сравнении с женщинами в возрасте от 35 лет, которые уже не считаются автоматическими кандидатами для инвазивного тестирования.

Отмечается увеличение доли супружеских пар с ПНБ, которые являются носителями структурных хромосомных перестроек. Важно установить статус носительства у таких пациентов. В парах-носителях последующие беременности чаще заканчиваются потерей плода<sup>13, 14</sup>, хотя несбалансированные транслокации не увеличивают частоту спонтанных аборт<sup>15</sup> и не увеличивают общий риск хромосомных нарушений у плода<sup>16</sup>.

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Таким образом, с точки зрения риска возникновения анеуплоидии веских причин для рутинного инвазивного тестирования женщин с ПНБ, за исключением пар с установленными определенными типами транслокаций, нет. Тем не менее это может быть аргументом в пользу более активного антенатального скрининга, чем в обычных ситуациях.

Были разработаны протоколы последовательного скрининга, которые значительно увеличивают частоту обнаружения синдрома Дауна и других распространенных трисомий. Для скрининга требуются два посещения лечебного учреждения, их проще организовать у женщин с ПНБ, которые уже находятся под постоянным наблюдением. Простейший протокол начинают с I триместра. Комбинированный тест, описанный выше, в котором используется очень высокое пороговое значение, позволяет отобрать небольшое количество пациенток для инвазивного тестирования. Затем оставшиеся пациентки во II триместре проходят квадротест, описанный выше, отличающийся тем, что в расчет риска включаются уровни всех семи маркеров I и II триместра. Это пошаговый, последовательный скрининг. Частота выявления синдрома Дауна и ложноположительных результатов при использовании модели прогнозирования с пороговым значением риска к сроку родов 1:250 составляет 89 и 1,7% соответственно<sup>9</sup>. Включение ультразвуковых маркеров I триместра, таких как толщина воротникового пространства, трикуспидальная регургитация и кровоток в венозном протоке, могут существенно улучшить выявление как распространенных видов трисомий, так и других хромосомных нарушений. Например, рутинное введение в модель расчета риска современных параметров<sup>17</sup>, включающих толщину воротникового пространства, позволило бы улучшить вышеуказанные показатели до 95 и 1,1%.

Рутинный последовательный скрининг уже введен в нескольких программах, например, в штате Калифорния, но еще не является повсеместно распространенным, хотя отмечается увеличение частоты определения размеров носовых костей при сканировании воротникового пространства. Можно утверждать, что пошаговый, последовательный скрининг для женщин с ПНБ позволяет выявить максимально высокое количество хромосомных нарушений и в наибольшей степени успокоить врача и пару. Можно пойти еще дальше, расширяя спектр исследований, и включить дополнительные маркеры в различные сроки беременности. Непрерывный протокол скрининга представляет собой процесс переоценки рисков, что позволяет успокоить пациенток и сфокусировать внимание только на чрезмерно повышенных рисках.

Расширение протокола может также предусматривать включение в расчет рисков **дополнительных ультразвуковых маркеров (УЗ-маркеров) II триместра**. Один из вариантов заключается в определении трех маркеров «профиля лица», которые могут быть измерены в той же плоскости, что и бипариетальный размер: **толщины кожной складки затылочной области, длины костной части спинки носа и толщины преназальных тканей плода**. Согласно прогнозам модели, объединение этих параметров с квадротестом приведет к увеличению частоты выявления до уровня, сравнимого со стандартным комбинированным тестом в I триместре беременности<sup>18</sup>.

Кроме того, для переоценки риска могут быть использованы так называемые мягкие маркеры, определяемые в конце II триместра при УЗИ. Эти маркеры анеуплоидии имеют не очень высокую дискриминационную способность. Согласно подсчетам, рутинный скрининг с их использованием характеризовался бы частотой обнаружения синдрома Дауна 69% при частоте ложноположительных результатов 5%<sup>19</sup>. Тем не менее некоторые врачи используют УЗИ у женщин с пограничной величиной риска при скрининге в I или во II триместре по ситуации. Зачастую это делается упрощенно, в результате чего наличие одного или более маркеров является достаточным, чтобы направить женщину

на инвазивное исследование, в то время как отсутствие каких-либо маркеров расценивается как противопоказание к тестированию. На сегодняшний день **такая практика не приемлема**. Вместо этого переоценка изначального риска должна проводиться с помощью серийного определения доли вероятности, полученной при анализе каждого маркера<sup>20</sup>.

Скрининг является частью работы системы здравоохранения и поэтому требует наличия пороговых значений для прогнозирования использования ресурсов. На практике, однако, строгим следованием пороговым значениям, которые рассматривают лишь как руководство к действию, пренебрегают. Учитывая высокую вероятность возникновения неблагоприятного исхода беременности и связанное с этим беспокойство пациенток с ПНБ, особенно уместно ограничить свободную интерпретацию результатов.

## НЕИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Определение бесклеточной ДНК в плазме матери, казалось бы, идеально подходит для женщин с невынашиванием беременности, которые хотели бы избежать ятрогенной потери беременности в связи с инвазивной пренатальной диагностикой. Тем не менее врачи и пациенты должны быть осведомлены об ограничениях этой новой технологии.

Рассматривать определение бесклеточной ДНК в качестве метода пренатальной диагностики — это заблуждение. Потенциально это весьма эффективный скрининг-тест, но не метод, который на сегодняшний день смог бы заменить инвазивное тестирование. При этом, если скрининг-тест на наличие бесклеточной ДНК является положительным, для подтверждения результата требуется амниоцентез или БВХ<sup>21</sup>.

В нескольких исследованиях было изучено подобное тестирование женщин, которым планировалось инвазивное вмешательство в связи с высоким риском анеуплоидии. В одном метаанализе расчетные частоты выявления составили 99, 97, 79 и 83% для синдромов Дауна, Эдвардса, Патау и Шерешевского—Тернера с ложноположительными результатами, составляющими 0,2; 0,2; 0,4 и 0,2% соответственно<sup>22</sup>. В связи с этим при скрининге на четыре наиболее распространенные трисомии суммарная величина ложноположительных результатов достигает 1%, что не отличается от некоторых стандартных протоколов скрининга. Кроме того, метод ориентирован на наиболее часто встречающиеся анеуплоидии и не в состоянии обнаружить ряд хромосомных нарушений, в том числе триплоидии.

Эти показатели являются усредненными, так как дискриминационная способность теста у отдельных женщин отличается в зависимости от уровня бесклеточной ДНК фетального происхождения в плазме матери. Эта фетальная фракция коррелирует с массой тела матери и в какой-то степени с уровнями РАРР-А и ХГЧ, однако нет никаких оснований полагать, что в среднем она заметно отличается у пациенток с высоким риском анеуплоидии. В настоящий момент уровень выявления и частота получения ложноположительных результатов в исследованиях бесклеточной ДНК у женщин не определены, потому что при высоком риске всегда наблюдается увеличение этих показателей, хотя эти исследования имеют небольшие выборки или неполные периоды наблюдения. Кроме того, исследования бесклеточной ДНК у женщин с ПНБ не проводились.

Некоторые специалисты даже предполагали, что увеличение частоты выявления синдрома Дауна при более низком уровне ложноположительных результатов означает, что универсальный скрининг бесклеточной ДНК должен заменить стандартные исследования. Однако одним из ограничений этого исследования является очень высокая стоимость одного тестирования бесклеточной ДНК. С точки зрения системы здравоохранения наиболее важным финансовым фактором является предельная стоимость предупреждения рождения ребенка с синдромом Дауна, когда аномалия беременности была пропущена при стандартном скрининге. Эта величина, по некоторым оценкам, в несколько раз выше, чем стоимость ухода за ребенком с синдромом Дауна<sup>\*23</sup>.

## КОНТИНГЕНТНЫЙ СКРИНИНГ

Несмотря на то что скрининг бесклеточной ДНК при рутинном применении может быть слишком дорогим тестом, он имеет, скорее, второстепенное значение в контексте стандартного скрининга. Понятие контингентного скрининга первоначально было разработано при последовательном скрининге синдрома Дауна в качестве альтернативы пошаговому скринингу, при котором только 15–20% женщин с пограничным значением риска, определенного при комбинированном тестировании, проходили исследование с помощью кватротеста. Этот подход обеспечивает частоту выявления нарушений, сравнимую с пошаговым скринингом, и требует гораздо меньшего количества тестов<sup>24</sup>.

Контингентный скрининг, в котором определение четырех маркеров заменяется тестированием бесклеточной ДНК, является экономически эффективным использованием этой новой технологии<sup>23</sup>. Эффективность может быть значительно повышена за счет использования дополнительных маркеров при выполнении комбинированного теста в I триместре беременности. Дополнительное определение двух маркеров — плацентарного фактора роста и  $\alpha$ -фетопротеина — обеспечивает частоту выявления синдрома Дауна 97–98% при частоте ложноположительных результатов 0,4%, что требует определения бесклеточной ДНК у 15–20% женщин<sup>25</sup>.

Протокол последовательного скрининга, предназначенный для исключения у женщин с ПНБ анеуплоидии, в любом случае сопровождается более высокой частотой получения ложноположительных результатов, так как происходит накопление положительных результатов. Использование вторичного тестирования бесклеточной ДНК до инвазивного исследования позволяет значительно уменьшить выраженность этого недостатка.

## НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Николайдес (*Nicolaides*) предположил, что при комбинированном тесте также возможна оценка риска осложнений со стороны матери и плода, таких как преэклампсия, внутриутробная задержка роста, преждевременные роды и макросомия плода<sup>26</sup>. Эта концепция наиболее полно разработана для преэклампсии, в отношении которой начало профилактического лечения низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>♦</sup>) в ранние сроки беременности уменьшает риск ее развития примерно на 50%<sup>\*\*27</sup>.

\* Жесткое заключение, без оглядки на этические аспекты жизни семьи. — *Примеч. ред.*

\*\* Убедительных доказательств этого в мире до сих пор нет. — *Примеч. ред.*

Как и при скрининге анеуплоидии, существующий риск изменяется в зависимости от результатов определения маркеров. В отношении комбинированного теста хорошие результаты были получены при применении двух биофизических маркеров, среднего артериального давления и кровотока в маточных артериях по данным доплеровского исследования в комбинации с определением уровня двух маркеров в сыворотке крови матери, PAPP-A и плацентарного фактора роста. Эта модель позволила прогнозировать развитие ранней преэклампсии, которая требовала родоразрешения до 34 нед гестации, у 93% пациенток при частоте ложноположительных результатов 5%<sup>28</sup>.

При использовании комбинированного теста, дополненного определением уровня плацентарного фактора роста, без замены его рутинным скринингом внеклеточной ДНК, женщинам с ПНБ можно проводить профилактику преэклампсии и других неблагоприятных исходов беременности, например, преэклампсии<sup>29</sup>.

## ВЫВОДЫ

Непрерывный последовательный скрининг с использованием стандартных маркеров является рациональной тактикой ведения женщин с ПНБ. С точки зрения системы здравоохранения риск хромосомных аномалий у них достаточно высок, для того чтобы автоматически предложить им инвазивное тестирование в тех случаях, когда эти процедуры беременным рутинно не проводятся. Тем не менее отягощенный акушерский анамнез и риск неблагоприятного исхода беременности в последующем делают оправданным более тщательное наблюдение. Тактика непрерывного скрининга обеспечивает максимальную частоту выявления аномалий и позволяет врачу и паре быть уверенными в нормальном течении I и II триместра беременности.

По возможности риск необходимо рассчитывать и пересматривать с использованием всех возможных маркеров, а не только тех, которые доступны для рутинного использования.

- Определение при УЗИ в I триместре размеров носовых костей, трикуспидальной регургитации и кровотока в венозном протоке, сывороточных уровней плацентарного фактора роста и  $\alpha$ -фетопротеина.

- Измерение в начале II триместра толщины кожной складки затылочной области, длины костной части спинки носа, толщины преназальных тканей.

- В конце II триместра — определение мягких маркеров. В дополнение к синдрому Дауна и Эдвардса риск необходимо рассчитывать и пересматривать для всех типов анеуплоидии. Тактика универсального скрининга бесклеточной ДНК для выявления наиболее частых трисомий в настоящее время не рекомендуется из-за финансовых и других соображений. Особых причин, которые бы диктовали необходимость его проведения у женщин с ПНБ, нет. Определение бесклеточной ДНК может быть использовано в качестве вторичного скринингового метода при выявлении высокого риска хромосомных нарушений, что позволяет в таких случаях уменьшить частоту использования инвазивных диагностических вмешательств. Оценка стандартных маркеров у женщин с ПНБ дает возможность определить риск возникновения неблагоприятных исходов беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cuckle H. Should CVS or amniocentesis be performed in RPL without screening? // *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment* / ed. H.J.A. Carp. London : Informa Healthcare, 2007. P. 55–57.
2. Tabor A., Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques // *Fetal Diagn. Ther.* 2010. Vol. 27. P. 1–7.
3. Garfield S.S., Armstrong S.O. Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies // *J. Managed Care Med.* 2012. Vol. 15. P. 34–41.
4. Hook E.B., Hammerton J.L. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies; differences between studies; results by sex and severity of phenotypic involvement // *Population Cytogenetics: Studies in Humans* / eds E.B. Hook, I.H. Porter. New York : Academic Press, 1977. P. 63–79.
5. Cuckle H.S., Wald N.J., Thompson S.C. Estimating a women's risk of having a pregnancy associated with Down syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1987. Vol. 94. P. 387–402.
6. Hook E.B.H. Chromosomal abnormalities: Prevalence, risks and recurrence // *Prenatal Diagnosis and Screening* / eds D.J.H. Brock, C.H. Rodeck, M.A. Ferguson-Smith. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992. P. 351–392.
7. Boué A., Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome arrangements in 1356 prenatal diagnoses // *Prenatal Diagn.* 1984. Vol. 4. P. 45–67.
8. Arbuzova S., Cuckle H., Mueller R. et al. Familial Down syndrome: Evidence supporting cytoplasmic inheritance // *Clin. Genet.* 2001. Vol. 60. P. 456–462.
9. Cuckle H., Benn P. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects // *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 6th ed. / eds A. Milunsky, J.M. Milunsky. Chichester : Wiley; Blackwell, 2010. P. 771–818.
10. Alamillo C.M.L., Krantz D., Evans M. et al. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center // *Prenatal Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 251–256.
11. Kagan K.O., Avgidou K., Molina F.S. et al. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107, N 1. P. 6–10.
12. Bianco K., Caughey B., Shaffer B.L. et al. Spontaneous abortion and aneuploidy // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. P. 1098–1102.
13. Carp H., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
14. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sato T. et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 367–373.
15. Carp H., Guetta E., Dorf H. et al. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 446–450.
16. Franssen M.T.M., Korevaar J.C., van der Veen F. et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Case-control study // *Br. Med. J.* 2006. Vol. 332. P. 759–763.
17. Cicero S., Rembouskos G., Vandercruys H. et al. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 23. P. 218–223.
18. Miguelez J., Maymon R., Cuckle H. et al. Model predicted performance of second trimester Down syndrome screening with ultrasound prenatal thickness // *J. Ultrasound Med.* 2010. Vol. 29, N 12. P. 1741–1747.
19. Aagaard-Tillery K.M., Malone F.D., Nyberg D.A. et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 114. P. 1189–1196.

20. Agathokleous M., Chaveeva P., Poon L.C.Y. et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 41, N 3. P. 247–261.
21. Benn P., Borell A., Chiu R. et al. Position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis // *Prenatal Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 622–629.
22. Benn P., Cuckle H., Pergament E. Non-invasive prenatal diagnosis for aneuploidy — current status and future prospects // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 15–33.
23. Cuckle H., Benn P., Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down's syndrome — a cost sensitivity analysis // *Prenatal Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 1–7.
24. Cuckle H.S., Malone F.D., Wright D. et al. Contingent screening for Down syndrome // *Prenatal Diagn.* 2008. Vol. 28. P. 89–94.
25. Nicolaides K.H., Wright D., Poon L.C. et al. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 41–50.
26. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenatal Diagn.* 2011. Vol. 31. P. 3–6.
27. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 116, N 2 Pt 1. P. 402–414.
28. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers // *Fetal Diagn. Ther.* 2013. Vol. 33. P. 8–15.
29. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J. et al. Pre-eclampsia // *Lancet.* 2010. Vol. 376, N 9741. P. 631–644.

# **ОБСУЖДЕНИЕ: СКРИНИНГ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: НЕИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЯТЬ НЕОБХОДИМО**

---

Петер Бэнн

## **ВВЕДЕНИЕ**

В этой дискуссии я буду утверждать, что сочетанное использование специфических цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований родителей и abortивного материала, неинвазивной пренатальной диагностики и минимального использования инвазивных пренатальных методов, УЗИ во II триместре в целях выявления нарушений развития плода позволяют разработать оптимальную тактику ведения беременности у женщин, имеющих в анамнезе ПНБ. Кроме того, я берусь утверждать, что используемый в настоящее время **неспецифический скрининг** (комбинированный тест в I триместре, квадратотест во II триместре, различные, более новые комбинации)<sup>1,2</sup> недостаточен для ведения этих беременностей.

## **ХРОМОСОМЫ ПЛОДА**

Классические цитогенетические исследования основываются на карiotипировании, которое показывает, что приблизительно половина всех изученных тканей abortивного материала имеет выраженные хромосомные аномалии<sup>3</sup>. Среди цитогенетических нарушений наиболее часто встречаются трисомии (58%), триплоидии и другие виды полиплоидий (20%), моносомия по X-хромосоме (16%), а также структурные нарушения (в основном несбалансированные транслокации) (4%). Даже при хромосомных наборах 47,XXY и 47,XXX, для которых характерны умеренно выраженные фенотипические нарушения у новорожденных, весьма распространена нежизнеспособность пораженного плода<sup>4</sup>. Причина возникновения такого большого количества цитогенетических нарушений у плодов неизвестна, однако абсолютно ясно, что существуют определенные факторы, выборочное действие которых направлено на ликвидацию аномалий, особенно в начале беременности.

Расчетный показатель, согласно которому причиной 50% спонтанных абортов служат хромосомные нарушения, значительно занижен, потому что основывается на клинически подтвержденных случаях потери беременности, которые, как правило, выявляются после 6 нед гестации. Вполне вероятно, что при потерях беременности до их клинического распознавания имеет место даже большая частота цитогенетических аномалий. Более того, недавние исследования с использованием ХМА позволили обнаружить дополнительные цитогенетические нарушения. ХМА в большинстве случаев позволяет успешно провести оценку, выявить различия между генотипом матери и плода, определить некоторые дополнительные, менее выраженные нарушения, причем некоторые из них могут играть причинную роль<sup>5</sup>. Несмотря на то что на практике хромосомному анализу подвергается относительно небольшое количество тканей абортивного материала, этот метод исследования имеет множество преимуществ, что было показано Бореллом (*Borell*) и Стерджиото (*Stergioto*)<sup>6</sup> и обсуждалось в главе 4. Хромосомный анализ плода в некоторых случаях позволяет оценить риск рецидива (обсуждается ниже) и необходимость более инвазивных исследований. Этот метод представляет особую ценность для пар с ПНБ, которым необходима сохраняющая тактика ведения беременности<sup>7</sup> (см. также главу 44). Подобное тестирование, кроме того, обладает особой информативностью в том случае, когда при УЗИ обнаруживаются структурные изменения плода, причиной которых могут быть хромосомные аномалии.

## РИСКИ РЕЦИДИВА

Считается, что риск рецидива хромосомных нарушений эмбриона у пар с ПНБ в анамнезе выше среднестатистического<sup>8</sup>. В случае потери беременности из-за цитогенетических аномалий риск рецидива будет зависеть от конкретных нарушений, имевших место при предыдущих беременностях.

## ХРОМОСОМНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ И ИНВЕРСИИ

Особую значимость представляют несбалансированные хромосомные транслокации, обнаруживаемые в тканях спонтанных абортусов. В таких случаях цитогенетический анализ родителей показан для определения носительства сбалансированной перестройки. Эти исследования предусматривают скорее обычное кариотипирование, а не ХМА, поскольку последний не выявляет сбалансированных транслокаций. Риск спонтанной потери беременности в будущем, снижение частоты бесплодия у родителей-носителей и риск рождения живого ребенка с несбалансированным кариотипом будут зависеть от конкретной определяемой перестройки, а для некоторых нарушений — и от пола родителя-носителя<sup>3,9</sup>. Генетическое консультирование позволяет оценить риск возникновения каждой конкретной хромосомной перестройки.

Парам с ПНБ чаще всего предлагается провести кариотипирование, даже если в тканях плода несбалансированные транслокации не определяются. У пары с одной потерей беременности в анамнезе частота выявления транслокаций или инверсий составляет 2,2%, с двумя потерями — 4,8%, а с тремя — 5,2%<sup>10</sup>. Принципы отбора пар для хромосомного анализа в различных ситуациях могут отличаться<sup>11–14</sup>. Несмотря на высокую частоту встречаемости хромосомных нарушений, необходимость кариотипирования родителей была

оспорена Барбером (*Barber*) и соавт.<sup>15</sup> и Карпом (*Carp*) и соавт.<sup>16</sup>. Они высказали мнение, что кариотипирование пар с ПНБ в анамнезе в некоторых случаях экономически неэффективно, поскольку позволяет выявить лишь малое количество пар, у которых при последующей пренатальной диагностике обнаруживается плод с несбалансированным кариотипом. Однако ни тот, ни другой анализы не отражают влияния выявленных хромосомных перестроек на будущее планирование семьи (например, если, приняв решение не иметь больше детей, супруги прибегают либо к ПГД, либо к усыновлению/удочерению). Кроме того, не учитывается потенциальная вторичная выгода для новых членов семьи и не принимается во внимание ценность психологической поддержки родителей, которая оказывается при обнаружении нормального кариотипа. Согласно ван Леувену (*van Leeuwen*) и соавт.<sup>17</sup>, наиболее экономически выгодным методом предотвращения появления потомства с пороками развития является проведение амниоцентеза при всех развивающихся беременностях, однако предложенная ими стратегия имеет ряд недостатков, таких как низкая приемлемость инвазивных методов и достаточно позднее выявление нарушений беременности.

Я считаю, что для оптимального проспективного планирования семьи требуется раннее выявление носительства транслокаций. В связи с этим у пар с ПНБ необходимо проводить выборочное кариотипирование.

### АУТОСОМНЫЕ ТРИСОМИИ

У женщин, предыдущие беременности которых сопровождалась одной или несколькими распространенными аутосомными трисомиями, риск анеуплоидий может быть более высоким, чем в общей популяции. Многие из этих женщин, входящие в группу имеющих ПНБ, обычно старше женщин из общей популяции, что связано с наличием у первых нескольких беременностей в анамнезе. Более того, большинство аутосомных трисомий, ставших причиной спонтанной потери беременности, напрямую связано с возрастом матери<sup>18</sup>. Таким образом, популяция женщин с потерей беременности в результате трисомии в анамнезе должна включать и женщин более зрелого возраста. Но даже с учетом более старшего возраста женщины, имеющие в анамнезе рождение живого ребенка или беременность с трисомией по хромосоме 21, имеют более высокий риск возникновения этой трисомии или других анеуплоидий при последующих беременностях<sup>19–21</sup>. Это также верно и для женщин, перенесших потерю беременности, причиной которой была трисомия по хромосоме 21. Предыдущие беременности, протекающие с другими трисомиями, также могут сопровождаться увеличением риска рецидива этих или же других, потенциально не угрожающих жизни трисомий при последующих беременностях<sup>20, 22</sup>. Основываясь на ретроспективном обзоре данных, включающих результаты амниоцентеза и БВХ, Бианко (*Bianco*) и соавт.<sup>23</sup> смогли показать, что у женщин со спонтанным абортom в анамнезе имеется повышенный риск наличия нарушений кариотипа. Более того, когда женщины были разделены на группы в соответствии с количеством перенесенных потерь беременности (0, 1, 2,  $\geq 3$ ), оказалось, что риск возникновения трисомии коррелирует с их количеством. Количество хромосомных аномалий, выявленных при ПГД, оказалось больше ожидаемого, если тестирование проводилось в связи с ПНБ или анеуплоидией при предыдущей беременности<sup>24–26</sup>.

Тем не менее в некоторых исследованиях ПНБ была получена более низкая частота потерь беременностей в связи с анеуплоидиями, чем ожидается<sup>27–29</sup>. Более того, при очень большом количестве потерь беременности в анамнезе частота выявления анеуплоидий снижалась. Это можно было бы объяснить систематической ошибкой обрабатываемости. Несмотря на то что наличие в анамнезе трисомии во время беременности может повышать риск ее возникновения в последующих беременностях, фактически риск изменяется незначительно. При использовании достаточного числа попыток женщина, у которой причиной спонтанного аборта послужила анеуплоидия, в конечном итоге может достичь успешной и нормальной беременности. Женщин с большим количеством беременностей в дальнейшем не включают в популяцию с ПНБ. Таким образом, у женщин с большим количеством беременностей и ПНБ в анамнезе количество потерь беременности, вызванных анеуплоидией, может существенно снижаться. В соответствии с этим было показано, что вероятность благополучного исхода у женщин с большим количеством беременностей и ПНБ в анамнезе ниже, если при предыдущих потерях беременности у абортусов определялся нормальный кариотип<sup>28, 29</sup>.

В связи с этим точное определение риска у женщин с ПНБ проблематично, поскольку имеется зависимость от числа беременностей в анамнезе, возраста матери при предыдущей беременности, наличия конкретной трисомии, а также необходимости включения или исключения других факторов, которые могут вносить вклад в развитие потери беременности<sup>3, 29</sup>. Непродуманный и в какой-то мере не удовлетворяющий требованиям подход, используемый при неспецифическом скрининге синдрома Дауна, может привести к завышению показателей риска для всех женщин, у которых в анамнезе была потеря беременности<sup>1</sup>. Другой подход приводит к завышению риска у женщин, у эмбрионов которых была выявлена совместимая с жизнью (в том числе потенциально совместимая) форма трисомии. При этом уровень риска приравнивается к таковому для пациенток более старшего возраста<sup>3</sup>. Ожидается, что такие подходы могут увеличивать как частоту обнаружения, так и частоту получения ложноположительных результатов в сравнении с использованием нескорректированного теоретического риска. Однако проспективных данных, позволяющих провести оценку стандартных неспецифических скрининговых тестов, используемых у женщин с беременностью, сопровождающейся трисомией или ПНБ в анамнезе, нет.

### **АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ**

Наличие в анамнезе беременностей с хромосомным набором 45,X, 47,XXX или 47,XXY не приводит к существенному увеличению риска трисомии при последующих беременностях<sup>20</sup>. Говоря о перспективе для пациента, относительно частое обнаружение кариотипа 45,X в ткани абортуса на самом деле является благоприятным результатом, поскольку, с одной стороны, служит объяснением причины потери беременности, а с другой — не приводит к повышению риска для последующих беременностей.

### **ТРИПЛОИДИИ**

Триплоидии могут быть разделены на две группы с учетом того, какой набор хромосом является дополнительным, — материнский (дигения) или отцовский (диандрия). Они могут быть обнаружены фенотипически<sup>30</sup> или

при микроматричном анализе, к которому в том числе относится исследование однонуклеотидных полиморфизмов. Случаи диандрии могут быть представлены частичным пузырьным заносом, при этом риск появления пузырьного заноса (частичного или полного) при последующих беременностях составляет 1:60. Это в 20 раз превышает фоновый риск<sup>31</sup>. При этом неизвестно, повышается ли риск при наличии дигении или пloidий более высокого уровня.

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Пары с ПНБ зачастую чрезвычайно обеспокоены произошедшим с ними и серьезно переживают, понимая, что у них есть высокий риск повторения потери беременности. В большинстве случаев ткани абортуса не подвергают цитогенетическому исследованию, однако даже если кариотип известен, это не всегда дает возможность определить риск рецидива. Более того, многие пары, пережившие потерю беременности, стремятся избежать каких-либо исследований, которые могут показать повышение риска потерь беременности в будущем. Риск, связанный с инвазивными методами исследования, был подробно изучен и в настоящее время составляет 0,5–1,0% как для амниоцентеза, так и для БВХ<sup>32</sup>. Важно отметить, что риск, связанный с инвазивным тестированием у женщин с ПНБ в анамнезе, не определен, учитывая наличие у них предрасположенности к повторной потере беременности<sup>33</sup>.

Учитывая распространенную проблему многих обеспокоенных пар, желающих обрести уверенность в том, что их беременность протекает нормально, и не желающих применять инвазивные методы исследования, ставит перед врачом задачу: какова оптимальная тактика обследования? Ниже описан предлагаемый алгоритм специфического тестирования, рекомендуемый для ПНБ. Как отмечалось ранее, многие пары не подходят под формальное определение ПНБ либо же их репродуктивный анамнез недостаточного известен. Все это требует использования индивидуального подхода врача к изучению каждого конкретного случая.

- Стандартный хромосомный анализ (кариотипирование) пар с двумя случаями потери беременности невыясненной этиологии и более в анамнезе.
- При возможности необходимо проводить ХМА или кариотипирование тканей спонтанного абортуса у женщин с потерей беременности невыясненной этиологии. [Преимущества использования ХМА при исследовании abortивного материала должны быть взвешены со значительными затруднениями, связанными с интерпретацией данных неизвестного, неопределенного или клинически незначимого характера, а также с тем фактом, что ХМА не способен выявить сбалансированные транслокации. Карп (*Carp*) подробно рассмотрел эти вопросы<sup>34</sup>.] При обнаружении несбалансированных транслокаций в abortивном материале требуется кариотипирование родителей. Выявление трисомии или триплоидии в abortивном материале должно быть основанием для консультирования по поводу риска для будущих беременностей.
- Инвазивные методы исследования (амниоцентез или БВХ) необходимы в том случае, когда один из родителей признан носителем сбалансированной транслокации.

- При дальнейшем развитии беременности после срока 10 нед показано неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) с помощью выявления бесклеточной ДНК в плазме крови матери. После получения положительного результата НИПТ необходимо его подтвердить с помощью инвазивных методов.
- При дальнейшем развитии беременности после 16 нед УЗИ позволяет исключить открытые дефекты нервной трубки (если они не были выявлены ранее), а также другие значимые анатомические пороки плода. В случае выявления последних может быть предложен амниоцентез.

Предложенный вариант обследования отличается от того, который проводится женщинам без потерь беременности в анамнезе (комбинированный тест в I триместре, квадротест во II триместре, а также их комбинации). Этот неспецифический скрининг заменяется НИПТ на самых ранних сроках беременности, так как оно имеет высокую степень достоверности.

В настоящее время НИПТ рекомендовано только для женщин, у которых ранее с помощью стандартных скрининговых тестов был выявлен высокий риск, а также для женщин, имеющих более старший возраст или специфические хромосомные нарушения в семейном анамнезе<sup>35–39</sup>. По сравнению с неспецифическим скринингом НИПТ имеет более высокую чувствительность и более низкую частоту ложноположительных результатов для трисомии по хромосомам 21 и 18. Оно также показало свою эффективность в выявлении трисомии по хромосоме 13 и хромосомного набора 45,X. Кроме того, оно позволяет определить долю случаев, связанных с другими анеуплоидиями половых хромосом<sup>40</sup>. Результатом использования НИПТ могут стать уменьшение потребности в инвазивных методах исследования и получение более ранней и достоверной информации, чем можно было бы ожидать при применении стандартных скрининговых схем.

Стандартный скрининг позволяет выявить множество случаев нехромосомных анатомических нарушений плода и осложнений беременности. Таким образом, эти стандартные исследования по-прежнему играют важную роль. Однако для женщин, которым проводится НИПТ, использование стандартного скрининга должно быть оправданно на основании того, что нехромосомные нарушения не всегда могут быть определены с помощью протоколов, предложенных выше.

Я признаю, что некоторые методы исследования могут оказаться недоступными для определенных регионов, могут не совпадать с локальными руководствами и методическими рекомендациями или противоречить практике расширенного неспецифического пренатального скрининга, в основе которого лежит обеспечение общедоступности тестирования. Я также признаю, что рекомендации по НИПТ для всех женщин с ПНБ могут привести к повышению стоимости обследования. В связи с этим указанный метод применим только для тех женщин, у которых при использовании других вариантов скрининга был выявлен высокий риск. Тем не менее я полагаю, что эти дополнительные затраты будут невелики и оправданны, поскольку позволят уменьшить объем стандартных исследований, снизить частоту использования инвазивных методов, а также уменьшить количество посещений врача благодаря возможности успокоить пару отсутствием угрозы для беременности.

Наконец, следует отметить, что в будущем НИПТ, вероятно, позволит выявлять дополнительные хромосомные аномалии, которые в настоящее

время не определяются<sup>40</sup>, и даже сможет стать стандартом обследования для всех женщин. Более того, за счет снижения стоимости и повышения пропускной способности НИПТ вскоре позволит проводить определение цитогенетических характеристик гораздо большего количества спонтанных абортусов<sup>41</sup>. Приведенные выше рекомендации отражают современные достижения.

## ВЫВОДЫ

Пары с ПНБ представляют особую группу, которая нуждается в психологической поддержке и убеждении в вероятности благополучного исхода<sup>7</sup>. Объяснив причину потери беременности на основе данных генетического тестирования или исследования тканей плода, исключив наличие транслокаций у родителей, обеспечив наилучшую оценку риска для будущих беременностей и проведя НИПТ на раннем этапе, можно улучшить прогноз для семьи, планирующей беременность, и значительно снизить уровень их беспокойства.

Доступного в настоящее время неспецифического скрининга недостаточно, поскольку он не может удовлетворить в полном объеме потребности этих пар. Будучи основан на поверхностной оценке теоретического риска и комбинации анализов, он не имеет необходимого высокого уровня прогностической ценности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cuckle H., Benn P. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects // Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment. 6th ed. / eds A. Milunsky, J.M. Milunsky. Chichester, UK : Wiley; Blackwell, 2010. P. 771–818.
2. Johnson J., Pastuck M., Metcalf A. et al. First trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell free DNA // Prenatal Diagn. 2013. Vol. 33. P. 1044–1049.
3. Benn P.A. Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities through amniocentesis // Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment. 6th ed. / eds A. Milunsky, J.M. Milunsky. Chichester, UK : Wiley; Blackwell, 2010. P. 771–818.
4. Morris J.K., Albeman E., Scott C. et al. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? // Eur. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 16. P. 163–170.
5. Rajcan-Separovic E. Chromosome micro arrays in human reproduction // Hum. Reprod. Update. 2012. Vol. 18. P. 555–567.
6. Borrell A., Stergiotou I. Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: Targeting clinical dilemmas // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 42. P. 491–497.
7. Silver R.M. Fetal death // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 109. P. 153–167.
8. Roman E. Fetal loss rates and their relation to pregnancy order // J. Epidemiol. Community Health. 1984. Vol. 38. P. 29–35.
9. Gardner R.J.M., Sutherland G.R., Shaffer L.G. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4th ed. New York : Oxford University Press, 2012.
10. De Braekeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses // Hum. Reprod. 1990. Vol. 5. P. 519–528.
11. ACOG Practice Bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. American College of Obstetricians and Gynecologists // Int. J. Gynecol. Obstet. 2002. Vol. 78. P. 179–190.

12. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B. et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2216–2222.
13. Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG). Guideline: Recurrent miscarriage. Utrecht, Netherlands : NVOG, 2007.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment for couples with recurrent miscarriage. Green top guideline 17. April 2011.  
URL: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG17recurrentmiscarriage.pdf>.
15. Barber J.C., Cockwell A.E., Grant E. et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? // *BJOG.* 2010. Vol. 117. P. 885–888.
16. Carp H.J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
17. van Leeuwen M., Vansenne F., Korevaar J.C. et al. Economic analysis of chromosome testing in couples with recurrent miscarriage to prevent handicapped offspring // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 1737–1742.
18. Hassold T., Chiu D. Maternal age specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy // *Hum. Genet.* 1985. Vol. 70. P. 11–17.
19. Arbuzova S., Cuckle H., Mueller R. et al. Familial Down syndrome: Evidence supporting cytoplasmic inheritance // *Clin. Genet.* 2001. Vol. 60. P. 456–462.
20. Warburton D., Dallaire L., Thangavelu M. et al. Trisomy recurrence: A reconsideration based on North American Data // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75. P. 376–385.
21. Morris J.K., Mutton D.E., Alberman E. Recurrences of free trisomy 21: Analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register // *Prenatal Diagn.* 2005. Vol. 25. P. 1120–1128.
22. De Souza E., Halliday J., Chan A., Bower C. et al. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21 // *Am. J. Med. Genet. Pt A.* 2009. Vol. 149A. P. 2716–2722.
23. Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L. et al. History of miscarriages and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. P. 1098–1102.
24. Rubio C., Simon C., Vidal F. et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 182–188.
25. Munné S., Sandalinas M., Magli C. et al. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions // *Prenatal Diagn.* 2004. Vol. 24. P. 638–643.
26. Al-Asmar N., Peinado V., Vera M. et al. Chromosomal abnormalities in embryos from couples with a previous aneuploid miscarriage // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 145–150.
27. Sullivan A.E., Silver R.M., LaCoursiere D.Y. et al. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 784–788.
28. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 300–304.
29. Carp H., Toder V., Aviram A. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 678–682.
30. McFadden D.E., Robinson W.P. Phenotypes of triploid embryos // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43. P. 609–612.
31. Sebire N.J., Fisher R.A., Foskett M. et al. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy // *BJOG.* 2003. Vol. 110. P. 22–26.
32. Tabor A., Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques // *Fetal Diagn. Ther.* 2010. Vol. 27. P. 1–7.
33. Esrig S.M., Leonardi D.E. Spontaneous abortion after amniocentesis in women with a history of spontaneous abortion // *Prenatal Diagn.* 1985. Vol. 5. P. 321–328.
34. Carp H.J.A. Commentary on «Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: A systematic review and meta-analysis» // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2013. Vol. 121. P. 20–21.

35. ACOG Committee Opinion. 2012. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 120. P. 1532–1534.
36. Gregg A.R., Gross S.J., Best R.G. et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy // *Genet. Med.* 2013. Vol. 15. P. 395–398.
37. Langlois S., Brock J.-A. Current status in non-invasive prenatal detection of Down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013. Vol. 35. P. 177–181.
38. Wilson K.L., Czerwinski J.L., Hoskovec J.M. et al. NSGC practice guideline: Prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy // *J. Genet. Couns.* 2013. Vol. 22. P. 4–15.
39. Benn P., Borrell A., Chiu R. et al. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the board of the International Society for Prenatal Diagnosis // *Prenatal Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 622–629.
40. Benn P., Cuckle H., Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy — current status and future prospects // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 15–33.
41. Xie W., Tan Y., Li X. et al. Rapid detection of aneuploidies on a bench top sequencing platform // *Prenatal Diagn.* 2013. Vol. 33. P. 232–237.

## РЕГУЛИРУЕТ ЛИ ИММУННАЯ СИСТЕМА МАТЕРИ ОТВЕТ ЭМБРИОНА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ВНЕШНИХ ТОКСИНОВ?

---

Аркадий Торчинский, Владимир Тодер,  
Шошана Савион, Говард Дж.А. Карп

### ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система матери не только участвует в регуляции развития эмбриона, но и способна определять толерантность эмбриона к воздействию внешних тератогенов<sup>1</sup> и других токсинов. В первом издании этой книги мы описывали некоторые механизмы, определяющие восприимчивость эмбриона к воздействию тератогенных факторов, и возможные пути, по которым иммунный ответ может влиять на способность эмбриона противостоять этим неблагоприятным воздействиям. В главах 11 и 12 описаны пороки развития плода, которые могут приводить к прерыванию беременности и развитию ПНБ. В главе 11 показаны примеры того, как на ранних сроках прекращается дальнейшее развитие эмбрионов, у которых возникли грубые мальформации, не совместимые с жизнью. Некоторые случаи ранней гибели плода могут быть диагностированы только при использовании эмбриоскопии, а не обычными методами визуализации, такими как УЗИ. По данным Филиппа (*Philipp*) и соавт.<sup>2</sup>, 30% эмбрионов с подобными мальформациями имеют нормальный набор хромосом. Существует несколько объяснений возникновения подобных пороков развития. Кроме того, в главе 3 описаны генетические факторы, ответственные за развитие ПНБ. Сегодня мы знаем, что некоторые физические факторы и химические соединения, такие как ионизирующее излучение или бисфенол А (БФА) (химическое соединение, которое используется в производстве определенных видов пластика и эпоксидных смол), могут влиять на генетическую интеграцию. Однако в последние 5 лет появилось несколько сообщений о механизмах, путем реализации которых иммунные ответы могут влиять на устойчивость эмбриона или на его восприимчивость к действию тератогенов и других токсинов. Таким образом, чтобы определить, имеют ли знания, накопленные на сегодняшний день, клиническое значение, позволяющее разработать терапию, направленную на увеличение резистентности эмбриона к действию подобных агентов, необходимы дальнейшие исследования.

## ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛОД» И РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНА

Еще в середине 1960-х гг. было показано, что иммунные ответы играют роль регуляторов в развитии эмбриона. Средняя масса плода и средний вес плаценты при аллогенной беременности были выше, чем при сингенной<sup>3,4</sup>. Кроме того, было показано, что выживаемость трансплантированных эмбрионов также была значительно выше при различиях в системе МНС у родителей<sup>5</sup>. Кроме того, масса плода при рождении были выше у мышей, которым проводилась предварительная иммунизация аллогенными штаммами лимфоцитов отца<sup>6</sup>. Однако иммунизация сингенными спленоцитами до сингенного спаривания у мышей приводила к росту перинатальной заболеваемости и смертности и увеличению количества врожденных пороков развития у потомства<sup>7</sup>. Сыворотка крови женщин с ПНБ токсична для эмбрионов крыс в культуре клеток<sup>8</sup>. Тем не менее иммунизация лейкоцитами отца улучшает развитие blastocysts в культуре клеток с добавлением сыворотки крови женщин с ПНБ и предотвращает развитие эмбриотоксического действия сыворотки, полученной от неиммунизированных женщин с ПНБ<sup>9</sup>.

Наконец, было показано, что стимуляция иммунного ответа матери улучшает репродуктивную функцию мышей с высокой степенью спонтанных постимплантационных потерь эмбрионов. У мышей, имеющих при спаривании комбинацию CBA/J × DBA/2J, обуславливающую склонность к резорбции эмбриона, аллоиммунизация самки лейкоцитами с гаплотипом отца значительно снижает долю резорбции эмбрионов с 40 до 10–15%<sup>10</sup>. Такой же эффект был достигнут при неспецифической иммуностимуляции мышей полным адьювантом Фрейнда (ПАФ)<sup>11,12</sup>.

## ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛОД» И ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ ТЕРАТОГЕНОВ

Вышеуказанные исследования показали, что выживаемость эмбрионов зависит от иммунных реакций, возникающих в микроокружении эмбриона. Торчинский (*Torchinskii*) и соавт.<sup>13</sup> сравнивали эффект двух тератогенов — циклофосамида и 2,3-хиноксалиндиметанола, 1,4-диоксида (CAS #17311-31-8) у сингенно- и аллогенно-связанных мышей CBA/J и C57Bl/6. У обоих штаммов была выявлена более высокая чувствительность к тератогенам после сингенного спаривания, чем после аллогенного. Однако генетические различия между инбредными эмбрионами и эмбрионами F1 (CBA/J × C57Bl/6) могли бы объяснить различную реакцию на тератогены. Дальнейшие эксперименты проводились у самок C57Bl/6, иммунный ответ которых или угнетался путем удаления парааортальных лимфатических узлов, или активировался внутриматочной иммунизацией аллогенными спленоцитами отца<sup>15,16</sup>. Подавление иммунного ответа матери значительно увеличивало чувствительность F1 (C57Bl/6 × CBA/J) к обоим тератогенам<sup>15</sup> и практически устраняло различия в ответах между аллогенными и сингенными самками. У мышей, которым удаляли дренирующие лимфатические узлы, циклофосфамид вызывал резорбцию плодного яйца примерно в 20% случаев, а развитие мальформаций — в 77%, в то время как при отсутствии операции эти показатели составили 6 и 31% соответственно. В отличие от этого самки, иммунизиро-

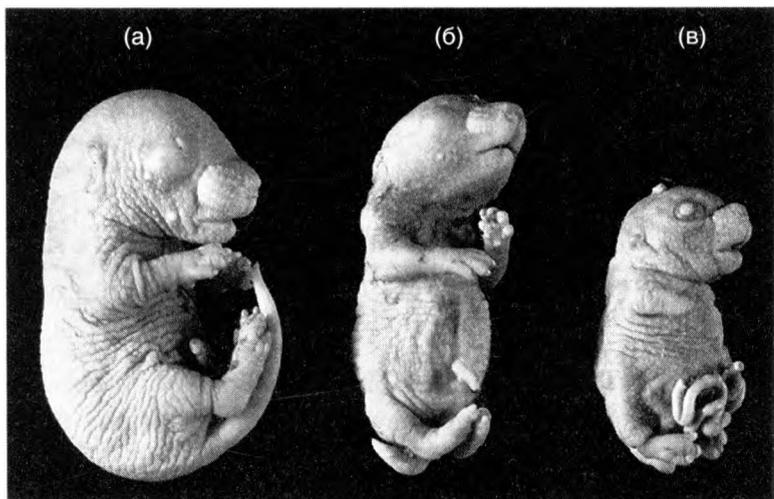
ванные аллогенными спленоцитами отца до аллогенного спаривания, имели повышенную устойчивость к обоим тератогенам<sup>16</sup>.

Ответ на описанные выше тератогены также был исследован на мышцах C57Bl/6 при повторной беременности<sup>16</sup>. Степень эмбриотоксичности, индуцированная обоими тератогенами, зависела от типа спаривания (аллогенное или сингенное) во время первой и повторной беременности. Эмбрионы самок после двукратного аллогенного спаривания имели значительно более высокую резистентность к обоим тератогенам, чем эмбрионы при одном аллогенном спаривании первобеременных мышей. Таким образом, **воздействие антигенов отца во время первой беременности на иммунную систему матери может модифицировать ответ эмбрионов на воздействие тератогенов при последующей беременности.**

Есть данные о том, что агенты, которые активируют макрофаги, также повышают толерантность к тератогенам. Мыши ICR, которым предварительно вводили сополимер пирана или вакцину БЦЖ, имеют повышенную устойчивость к таким тератогенам, как уретан, N-метил-N-нитрозомочевина и ионизирующая радиация<sup>17</sup>. Кроме того, инъекционное введение пиран-активированных макрофагов мышам CL/Fr, у которых отмечена высокая распространенность расщепления верхней губы и нёба, снижает частоту встречаемости этого порока развития. Многие другие иммуностимуляторы имеют сходные эффекты. Неспецифические иммунные триггеры, такие как ксеногенные спленоциты крыс, вызывают увеличение толерантности эмбрионов к тератогенным эффектам, обусловленным воздействием циклофосфамида (рис. 10.1)<sup>18</sup>. Кроме того, было обнаружено, что двукратная иммунизация (за 21 день до спаривания и на 1-й день беременности) больше влияет на тератогенный ответ при действии циклофосфамида, чем при однократном введении<sup>18</sup>.

Влияние иммунного ответа на восприимчивость к тератогенам была исследована при инсулинозависимом сахарном диабете и тепловом шоке. Тщательный метаболический контроль за уровнем гликемии при сахарном диабете значительно снизил риск грубых структурных пороков развития у новорожденного. Тем не менее распространенность мальформаций у женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом составляет 6–10%, что в 3–5 раз выше, чем у женщин без сахарного диабета<sup>19</sup>. У лабораторных животных для индукции сахарного диабета у мышей ICR использовался стрептозоцин. При этом за 21 день до спаривания им вводили спленоциты крыс<sup>20</sup>. При сахарном диабете у мышей ICR, индуцированном введением стрептозоцина, около 9% эмбрионов имели грубые пороки развития, а общая распространенность мальформаций у эмбрионов достигала 63%<sup>21</sup>. Иммуностимуляция привела к снижению этих показателей: только 18% плодов имели мальформации, доля грубых пороков у эмбриона составила всего 2%. Кроме того, иммуностимуляция привела к увеличению частоты наступления последующей беременности — около 70% в сравнении с 44% у неиммунизированных самок с сахарным диабетом. Иммуностимуляция с использованием ПАФ давала аналогичный эффект<sup>22</sup>, предупреждая пороки развития сердца.

Тератогенный эффект, индуцированный тепловым шоком, у грызунов сопровождается появлением пороков развития головного мозга и глаз<sup>23</sup>. При иммунизации мышей ICR спленоцитами крыс отмечалось значительное снижение частоты возникновения экзэнцефалии или отсутствия век у плода<sup>24</sup>. Частота резорбции плодного яйца у иммунизированных мышей была сходна



**Рис. 10.1. Тератогенный ответ эмбрионов на введение циклофосфамида интактным мышам и при иммуностимуляции.** Циклофосфамид вызывает целый спектр грубых структурных пороков развития, таких как отсутствие век, редуцированные аномалии пальцев и конечностей, экзэнцефалию, гастрошизис и задержку внутриутробного роста в зависимости от дозы. Иммуностимуляция самок ксеногенными спленоцитами приводит к снижению частоты и степени тяжести этих пороков развития, а также увеличению массы плода при рождении: а — плод интактной мыши; б — плод мыши после иммуностимуляции с последующим введением циклофосфамида; в — плод мыши, которой введение циклофосфамида осуществлялось без предварительной иммуностимуляции

с аналогичным показателем у интактных мышей (приблизительно 6–10%), тогда как у неиммунизированных мышей, подвергшихся влиянию теплового шока, она превышала 20%<sup>24</sup>.

Холладей (*Holladay*) и соавт.<sup>25</sup> показали, что стимуляция иммунной системы беременных мышей кополимером пирана, БЦЖ и ПАФ увеличивает резистентность эмбриона к действию тератогенов, таких как 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксин (ТХДД), уретан, метилнитрозомочевина и вальпроевая кислота. Кроме того, стимуляция иммунной системы ПАФ, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) или ИФН- $\gamma$  защищает эмбрионы мыши от тератогенных факторов сахарного диабета<sup>26</sup>. В наших исследованиях<sup>27</sup> иммуностимуляция матери с помощью ГМ-КСФ увеличивала резистентность эмбрионов мыши к воздействию циклофосфамида.

Ни УЗИ, ни стрессовые ограничения не оказывали тератогенного эффекта, однако они индуцировали гибель эмбриона после имплантации<sup>28</sup>. Иммунизация самок мышей С3Н/HeJ аллогенными спленоцитами отца DBA/2J за 7 дней до спаривания уменьшает количество потерь эмбрионов, связанных со стрессовым-ограничением<sup>29</sup>. Иммуностимуляция самок мышей CBA/J с помощью спленоцитов отца DBA/2J за 2 нед до спаривания уменьшает количество резорбций эмбрионов, вызванных воздействием ультразвука. Наконец, иммуностимуляция самок мышей биостимуляторами PSK и ОК 432 уменьшала восприимчивость эмбрионов к действию тератогена 5-азациитидина, причем толерантность эмбриона к этому тератогену снижается при введении ИЛ-1<sup>30</sup>.

Приведенные выше исследования свидетельствуют о том, что иммунные реакции, возникающие между матерью и плодом, могут влиять на восприимчивость эмбриона как к тератогенам окружающей среды, так и к вредоносным стимулам, которые продуцирует организм матери. Основные механизмы этого процесса в значительной степени остаются неопределенными. Некоторые из них описаны ниже.

## **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА С ТОКСИНАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА**

### **МОЛЕКУЛЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ АПОПТОЗ У ЭМБРИОНА**

Большинство тератогенов действуют непосредственно на эмбрион. Механизм, который определяет ответ эмбриональных клеток на тератогены, связан преимущественно с факторами, регулирующими апоптоз, индуцированный тератогенным стрессом<sup>31</sup>. Апоптоз, как известно, играет очень важную роль в процессе нормального эмбриогенеза. Он участвует в механизмах элиминации аномальных, неправильно расположенных, нефункционирующих или вредоносных клеток, удалении ненужных структур и контроле количества клеток<sup>32</sup>. Множество химических и физических токсинов, которые вызывают структурные аномалии, также индуцируют чрезмерный апоптоз структур эмбриона, что в последующем является основой для формирования мальформаций<sup>33,34</sup>. Тодер (*Toder*) и соавт.<sup>35</sup> исследовали способность влияния стимуляции иммунной системы матери на тератоген-индуцированный апоптоз и показали, что иммуностимуляция самок ксеногенными спленоцитами крыс действительно снижала интенсивность избыточного апоптоза структур эмбриона, индуцированного циклофосфамидом.

Апоптоз — генетически регулируемый процесс, вовлекающий сигнальный каскад гибели клетки и пути ее выживания. Ряд молекул, играющих важную роль в качестве медиаторов процессов апоптоза, относятся к мощным факторам чувствительности к действию тератогенных агентов<sup>31</sup>. Судя по всему, изменение экспрессии этих молекул, индуцированное действием тератогенов, может быть нейтрализовано или предотвращено потенцированием иммунной системы матери. Белок супрессии опухолей p53 активируется различными видами стресса клетки, который вызывает повреждение ДНК. Считается, что он является ключевым регулятором апоптоза<sup>36</sup>. Воздействие p53 направлено на несколько этапов процесса апоптоза, обеспечивая координацию программы гибели клетки<sup>36</sup>. По всей видимости, p53 регулирует реакцию эмбриона на воздействие тератогенных факторов, таких как бенз(а)пирен<sup>37</sup>, 2-хлор-2-дезоксиаденозин<sup>38</sup>, ионизирующая радиация<sup>39,40</sup>, сахарный диабет<sup>41</sup> и циклофосфамид<sup>42</sup>. Тератогенное воздействие на эмбрион, индуцированное воздействием циклофосфамида, наступало после накопления протеина p53 в структурах эмбриона. Стимуляция иммунной системы матери ксеногенными спленоцитами крысы или ГМ-КСФ увеличивает толерантность эмбрионов мыши к циклофосфамиду и частично нормализует экспрессию p53<sup>27</sup>. Шарова (*Sharova*) и соавт.<sup>43</sup> показали, что у мышей, подвергавшихся воздействию уретана (который вызывает расщелину нёба у мышей), наблюдалась более низкая частота возникновения этого порока развития плода после инъекции ПАФ

или ИФН- $\gamma$ . Кроме того, ПАФ также нормализует индуцированное уретаном нарушение экспрессии гена протеина p53 и гена *bcl-2*, который, как полагают, является одним из ключевых антиапоптотических протеинов<sup>44</sup>.

Каспазы также считаются проапоптотическими факторами и классифицируются как инициаторы и эффекторы этого процесса. Активация инициаторных каспаз происходит после их связывания с молекулами адаптера. Зрелая инициаторная каспаза активирует эффекторные каспазы. Инициаторная каспаза-9 (и, возможно, каспаза-2) участвует в митохондриальных проапоптотических путях, в то время как инициаторные каспазы-8 и -10 действуют в рецепторозависимом сигнальном пути. Оба пути используют эффекторные каспазы (каспазы-3, -6 и -7)<sup>45</sup>. Есть данные<sup>31</sup>, что по крайней мере одна из главных инициаторных каспаз (8 или 9) и/или главная эффекторная каспаза-3 участвуют в формировании ответа на тератогенные факторы, такие как сахарный диабет, ионизирующая радиация, тепловой шок, циклофосфамид, арсенит натрия и ретиноевая кислота<sup>31</sup>. Тот факт, что стимуляция иммунной системы матери может модифицировать восприимчивость к действию тератогенных факторов путем влияния на процесс активации тератогениндуцированных каспаз, был подтвержден в нашем недавнем исследовании<sup>46</sup>. Уровень активных каспаз-3, -8 и -9 был ниже у эмбрионов мышей, получавших перед введением циклофосфамида иммуностимуляцию, чем у мышей, подвергавшихся воздействию только тератогена<sup>46</sup>.

Фактор транскрипции NF- $\kappa$ B также считается ключевой молекулой предупреждения гибели клетки путем активации генов, продукты которых функционируют как антиапоптотические белки<sup>47</sup>. Фактор транскрипции NF- $\kappa$ B активен у эмбриона на протяжении периода органогенеза. Было показано, что одна из субъединиц NF- $\kappa$ B — p65 необходима для защиты печени эмбриона от физиологического апоптоза, индуцированного фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )<sup>48</sup>. Описано, что NF- $\kappa$ B регулирует ответ на действие тератогенных факторов, таких как талидомид<sup>49</sup>, фенитоин<sup>50</sup> и циклофосфамид<sup>51</sup>. NF- $\kappa$ B может быть мишенью для иммунологической активности микроокружения эмбриона<sup>46</sup>. Внутриутробная иммуностимуляция спленоцитами крыс ослабляет угнетение ДНК-связывающей активности NF- $\kappa$ B, индуцированного введением циклофосфамида у эмбрионов мыши.

Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии некоторых механизмов, с помощью которых иммунная система матери может изменять восприимчивость к действию тератогенных факторов. Однако пути, по которым осуществляется это влияние на указанные механизмы, остаются неизвестными.

### **ЦИТОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛОД»**

Баланс цитокинового статуса является необходимым условием иммунной толерантности в системе «мать—плод»<sup>52-54</sup>. Дисбаланс цитокинов, который предшествует или сопровождает гибель эмбриона, также может принимать участие в механизмах, регулирующих восприимчивость эмбриона к вредным факторам окружающей среды<sup>55</sup>. Тератогенез, индуцированный циклофосфамидом, сопровождается повышением экспрессии ФНО- $\alpha$ , снижением содержания ТФР- $\beta_2$  и КСФ-1 в зоне контакта матери и эмбриона<sup>56-58</sup>. Также было описано увеличение экспрессии ФНО- $\alpha$  и снижение ТФР- $\beta_2$  в матке мышей с сахарным диабетом<sup>59-61</sup>.

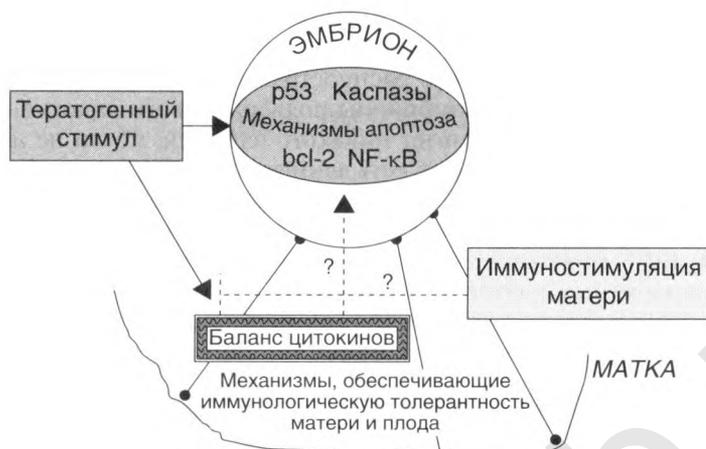
Было показано, что ФНО- $\alpha$  активирует как апоптотические, так и антиапоптотические сигнальные каскады<sup>62</sup>. Это свидетельствует о том, что ФНО- $\alpha$  может регулировать ответ эмбриона на различные стрессовые воздействия. Нашей командой<sup>63</sup> было установлено, что частота и тяжесть грубых структурных пороков развития черепно-лицевой области и конечностей была выше у плодов, нокаутированных по ФНО- $\alpha$ -*knockout*, чем при наличии ФНО- $\alpha$ -*positive*<sup>63</sup>. Эмбрионы, нокаутированные по ФНО- $\alpha$ , также имели повышенную чувствительность к тератогенным стимулам, индуцированным сахарным диабетом<sup>64</sup>.

Описано, что ТФР- $\beta$  является мультипотентным фактором роста, участвующим в регуляции роста клеток, их дифференцировке, миграции и отложении экстрацеллюлярного матрикса<sup>65</sup>. Изоформы семейства ТФР- $\beta$ , такие как ТФР- $\beta_1$ , ТФР- $\beta_2$ , ТФР- $\beta_3$ , необходимы для эмбриогенеза. Эмбрионы, лишённые ТФР- $\beta_1$ , погибают до 11-го дня беременности, в то время как 25% плодов, лишённых ТФР- $\beta_2$ , и 100% плодов, лишённых ТФР- $\beta_3$ , имеют расщелину твердого нёба<sup>66</sup>. Согласно ряду исследований, ТФР- $\beta$  может быть вовлечен в механизмы тератогенеза в качестве медиатора. В экспериментальных исследованиях с воздействием тератогенного диоксина (ТХДД), который индуцирует возникновение расщелины твердого нёба у эмбрионов мышей, ТФР- $\beta_3$  показал свою способность противодействовать эффектам диоксина в блокировании слияния нёбных отростков<sup>67</sup>. Кроме того, эмбрионы, нокаутированные по ТФР- $\beta_2$ , имеют большую чувствительность к тератогенному действию ретиноидной кислоты, чем при его наличии<sup>68</sup>.

Таким образом, ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$  могут определять восприимчивость эмбриона к действию тератогенных факторов. Стимуляция иммунной системы матери не только увеличивает сопротивляемость эмбрионов тератогенному стрессу, но и нормализует экспрессию цитокинов в зоне контакта эмбриона и матери, вовлекая в этот процесс производные материнских ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$  путем стимуляции иммунной системы матери, что модифицирует ответ эмбриона на тератогенный фактор. Несмотря на то что была показана эффективная обратная связь между маткой и эмбрионом в пред- и перимплантационном периоде<sup>69, 70</sup>, эффективность обратной связи в период органогенеза (период наиболее высокой чувствительности к действию тератогенов) остается неопределенной. Тем не менее механизмы, обеспечивающие иммунологическую толерантность организма матери к развивающемуся плоду, цитокины и факторы роста, действующие на микроокружение эмбриона, в первую очередь могут выступать в качестве медиаторов, с помощью которых иммунная система матери регулирует реакцию эмбриона на воздействие внешних тератогенных факторов. Приведенные выше данные свидетельствуют о существовании модели, которая отражает возможные пути, по которым иммуностимуляция матери может изменить восприимчивость к тератогенным факторам (рис. 10.2). В рамках этой модели модификация тератогенной восприимчивости путем иммуностимуляции матери зависит как от типа тератогена, так и от типа иммунного стимулятора.

## ФАКТОРЫ, НАРУШАЮЩИЕ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ

Приведенные выше разделы посвящены развитию резистентности к тератогенным воздействиям. Однако основной причиной потери беременности являются генетические аберрации. У человека около 60% потерь беременности связаны с крупными хромосомными аберрациями, такими как трисомия



**Рис. 10.2.** Упрощенная модель, демонстрирующая возможный путь модификации восприимчивости к действию тератогенных факторов, индуцированный иммуностимулирующим действием на организм матери. Тератогенный фактор оказывает прямое влияние на функцию молекул, регулирующих ответ на воздействие данного фактора (т. е. регулирующих апоптоз), или, возможно, опосредованное влияние через индукцию дисбаланса цитокинов в микроокружении эмбриона. Иммуностимуляция матери влияет на восприимчивость к тератогенным факторам путем модификации характера экспрессии этих цитокинов

хромосомы 16, триплоидия и др. При анализе всего генома с использованием молекулярных маркеров последующие 15% беременностей у пациенток со спонтанным абортom в анамнезе также будут иметь генетические отклонения<sup>71</sup>. Причины этих aberrаций обычно неизвестны. Варианты количества копий (ВКК) — основа индивидуальной вариабельности. Однако на определенном этапе ВКК становятся патологическими, что приводит к не совместимым с жизнью изменениям. Множество факторов нарушают генетическую целостность. Двумя примерами являются БФА и ионизирующая радиация.

### БИСФЕНОЛ А

БФА используется для изготовления некоторых пластмасс и эпоксидных смол. В коммерческой сфере он стал использоваться с 1957 г. и с тех пор применяется во многих товарах широкого потребления (детские бутылочки, емкости для воды, спортивный инвентарь, компакт-диски и DVD), а также для промышленных целей, например, для покрытия водопроводных труб. БФА взаимодействует с эстрогенсвязанным рецептором-γ (*Estrogen-Related Receptor-γ* — ERR-γ), который активизирует транскрипцию, но не является собственно рецептором эстрогенов<sup>72</sup>. ERR-γ обнаруживается в высоких концентрациях в плаценте, что объясняет накопление БФА в плаценте при его поступлении в организм матери<sup>73</sup>. БФА может выступать в качестве тератогена. Описаны случаи развития гипоспадии и крипторхизма при контакте с БФА<sup>74</sup>. Также он способен нарушать развитие женской репродуктивной системы<sup>75</sup>. Кроме того, в яичниках плодов мышей, подвергавшихся воздействию БФА, наблюдалась *down*-регуляция генов митотического цикла клеток<sup>76</sup>. Наконец, в одном из исследований по типу «случай—контроль» ( $n=45$ ) ПНБ, связанного

с БФА, был обнаружен высокий уровень БФА в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой<sup>77</sup>.

Однако, несмотря на широкое распространение воздействия БФА, механизм, по которому некоторые эмбрионы подвержены его тератогенному действию, а на другие он не оказывает никакого влияния, почти не исследован. Тем не менее на сегодняшний день есть данные, что БФА действует через эпигенетические механизмы, подавляя метилирование ДНК, при этом добавление в пищу фолиевой кислоты может уменьшать этот эффект<sup>78</sup>. В то же время данные, что БФА может негативно влиять на подтипы Т-клеток, функцию В-клеток, дендритных клеток и макрофагов<sup>81</sup> и врожденный иммунитет<sup>82</sup>, свидетельствуют о том, что иммунные механизмы могут быть компонентом, лежащим в основе влияния БФА на геном.

### ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

Ионизирующее излучение вызывает ионизацию или возбуждение атомов и молекул. Эти процессы приводят к появлению свободных радикалов, разрушению старых и образованию новых химических связей, перекрестных связей между макромолекулами, повреждению молекул, которые регулируют жизненно важные процессы в клетке (например, ДНК, РНК, белки). Несмотря на то что для возникновения клинических эффектов у человека необходимы высокие дозы, низкие дозы оказывают влияние на цитокины и другие факторы. Излучение используется в клинической практике в онкологии для предотвращения размножения быстроделющихся клеток. Судя по имеющимся данным, ионизирующая радиация влияет на микроциркуляцию в сосудах головного мозга, что сопровождается увеличением активности провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая ИЛ-6, ИЛ-1 $\alpha$  и MCP-1), а также повышением гибели клеток путем апоптоза<sup>83</sup>. ИФН- $\gamma$  считается важным цитокином, необходимым для эффективной иммунотерапии опухолей толстой кишки у мышей<sup>84</sup>. Как уже упоминалось выше, у мышей ICR, предварительно получавших кополимер пирана или вакцину БЦЖ, отмечается увеличение толерантности к ионизирующему излучению<sup>17</sup>.

### Применение в клинической практике

Этот обзор содержит данные, согласно которым иммунные ответы матери могут быть вовлечены в механизмы, определяющие устойчивость эмбриона к воздействию тератогенов и других токсических факторов окружающей среды. Важным следствием этой парадигмы является то, что модуляция иммунной системы матери может изменять чувствительность эмбриона не только к иммунным стимулам прерывания беременности со стороны матери, но и тератогенов его микроокружения. Эти механизмы могут также играть важную роль в интерпретации причин ПНБ неясной этиологии<sup>85</sup>. Модификация иммунной системы может использоваться для предотвращения потери беременности. Эффекты иммунотерапии подробно обсуждаются в последующих главах этой книги. Кроме того, очевидно, что потеря беременности может происходить при структурно и генетически нормальных эмбрионах либо при наличии у них анеупloidии или мальформаций. До сих пор считалось, что иммунотерапия может влиять на спонтанное прерывание беременности при наличии нормальных эмбрионов, а результаты исследования эффективности иммунотерапии искажены потерей эмбрионов с различными аномалиями. Однако как раз противоположное суждение может оказаться истиной. Иммунотерапия может влиять на потерю эмбри-

онов с аномалиями. Для определения количества анеуплоидных эмбрионов в исследованиях эффектов иммунотерапии необходимо больше данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Toder V., Torchinsky A. Immunoteratology: Where we are and where to go // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 114–117.
2. Philipp T., Philipp K., Reiner A. et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 1724–1732.
3. Billingham R.E. Transplantation immunity and the maternal-fetal relation // *N. Engl. J. Med.* 1964. Vol. 270. P. 667–672.
4. Billington W.D. Influence of immunologic dissimilarity of mother and foetus on size placenta in mice // *Nature.* 1964. Vol. 202. P. 317–318.
5. Kirby D.K.S. Transplantation and pregnancy // *Human Transplantation* / eds F.T. Rapoport, J. Dausser. New York : Grune and Stratton, 1968. P. 565–568.
6. Beer A.E., Scott J.R., Billingham R.E. Histocompatibility and maternal immune status as determinants of fetoplacental and litter weights in rodents // *J. Exp. Med.* 1975. Vol. 142. P. 180–198.
7. Pechan P.A. Syngeneic spleen immunization induces high mortality among progeny in mice // *Teratology.* 1986. Vol. 33. P. 239–241.
8. Abir R., Ornoy A., Ben Hur H., Jaffe P. et al. The effects of sera from women with spontaneous abortions on the in vitro development of early somite stage rat embryos // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 73–81.
9. Zigril M., Fein A., Carp H.J.A. et al. Immunopotentiality reverses the embryotoxic effect of serum from women with pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 56. P. 653–669.
10. Chaouat G., Menu E., Bonneton C. et al. Immunological manipulation in animal pregnancy and models of pregnancy failure // *Curr. Opin. Immunol.* 1989. Vol. 1. P. 1153–1156.
11. Toder V., Strassburger D., Irlin Y. et al. Nonspecific immunopotentiators and pregnancy loss: Complete Freund adjuvant reverses high fetal resorption rate in CBA/J × DBA/2 mouse combination // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1990. Vol. 24. P. 63–66.
12. Szekeres-Bartho J., Kinsky R., Kapovic M. et al. Complete Freund adjuvant treatment of pregnant females influences resorption rates in CBA/J × DBA/2 matings via progesterone-mediated immunomodulation // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1991. Vol. 26. P. 82–83.
13. Torchinskii A.M., Chirkova E.M., Koppel M.A. et al. Dependence of the embryotoxic action of dioxidine and cyclophosphamide on the immunoreactivity of the maternal-fetal system in mice // *Farmakol. Toksikol.* 1985. Vol. 48. P. 69–73 (in Russian).
14. Sweet D.V. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. 1985–1986 ed. Washington : U.S. Government Printing Office. 1986. Vol. 5. P. 4305.
15. Torchinsky A., Fein A., Toder V. Immunoteratology: I. MHC involvement in the embryo response to teratogens in mice // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 34. P. 288–298.
16. Torchinsky A., Fein A., Carp H. et al. MHC-associated immunopotentiality affects the embryo response to teratogen // *Clin. Exp. Immunol.* 1994. Vol. 98. P. 513–519.
17. Nomura T., Hata S., Kusafuka T. Suppression of developmental anomalies by maternal macrophages in mice // *J. Exp. Med.* 1990. Vol. 172. P. 1325–1330.
18. Torchinsky A., Fein A., Toder V. Modulation of mouse sensitivity to cyclophosphamide-induced embryopathy by nonspecific intrauterine immunopotentiality // *Toxicol. Methods.* 1995. Vol. 5. P. 131–141.
19. Reece E.A., Homko C.J., Wu Y.K. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy // *Teratology.* 1996. Vol. 54. P. 171–183.
20. Torchinsky A., Toder V., Carp H. et al. In vivo evidence for the existence of a threshold for hyperglycemia-induced major fetal malformations: Relevance to the etiology of diabetic teratogenesis // *Early Pregnancy.* 1997. Vol. 3. P. 27–33.

21. Torchinsky A., Toder V., Savion S. et al. Immunopotential increases the resistance of mouse embryos to diabetes- induced teratogenic effect // *Diabetologia*. 1997. Vol. 40. P. 635–640.
22. Claudio Gutierrez J., Prater M.R., Hrubec T.C. et al. Heart changes in 17-day-old fetuses of diabetic ICR (Institute of Cancer Research) mothers: Improvement with maternal immune stimulation // *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 2009. Vol. 49. P. 1–7.
23. Edwards M.J., Shiota K., Smith M.R.S. et al. Hyperthermia and birth defects // *Reprod. Toxicol.* 1995. Vol. 9. P. 411–425.
24. Yitzhakie D., Torchinsky A., Savion S. et al. Maternal immunopotential affects the teratogenic response to hyperthermia // *J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 45. P. 49–66.
25. Holladay S.D., Sharova L., Smith B.J. et al. Nonspecific stimulation of the maternal immune system. I. Effects on teratogen induced fetal malformations // *Teratology*. 2000. Vol. 62. P. 413–419.
26. Punareewattana K., Holladay S.D. Immunostimulation by complete Freund's adjuvant, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, or interferon-gamma reduces severity of diabetic embryopathy in ICR mice // *Birth Defects Res. Pt A*. 2004. Vol. 70. P. 20–27.
27. Savion S., Kamshitsky-Feldman A., Ivnitsky I. et al. Potentiation of the maternal immune system may modify the apoptotic process in embryos exposed to developmental toxicants // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 30–41.
28. Scialli A.R. Is stress a developmental toxin? // *Reprod. Toxicol.* 1988. Vol. 1. P. 163–172.
29. Clark D.A., Banwatt D., Chaouat G. Stress-triggered abortion in mice is prevented by alloimmunization // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1993. Vol. 29. P. 141–147.
30. Hatta A., Matsumoto A., Moriyama K. et al. Opposite effects of the maternal immune system activated by interleukin-1beta vs. PSK and OK432 on 5-azacytidine-induced birth defects // *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 2003. Vol. 43. P. 46–56.
31. Torchinsky A., Fein A., Toder V. Teratogen-induced apoptotic cell death: Does the apoptotic machinery act as a protector of embryos exposed to teratogens? // *Birth Defects Res. Pt C*. 2005. Vol. 75. P. 353–361.
32. Jacobson M.D., Weil M., Raff M.C. Programmed cell death in animal development // *Cell*. 1997. Vol. 88. P. 347–354.
33. Knudsen T.V. Cell death // *Drug Toxicity in Embryonic Development I* / eds R.J. Kavlock, G.P. Daston. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 1997. P. 211–244.
34. Mirkes P.E. 2001 Warkany lecture: To die or not to die, the role of apoptosis in normal and abnormal mammalian development // *Teratology*. 2002. Vol. 65. P. 228–239.
35. Toder V., Savion S., Gorivodsky M. et al. Teratogen-induced apoptosis may be affected by immunopotential // *J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 30. P. 173–185.
36. Fridman J.S., Lowe S.W. Control of apoptosis by p53 // *Oncogene*. 2003. Vol. 22. P. 9030–9040.
37. Nicol C.J., Harrison M.L., Laposa R.R. et al. A teratologic suppresser role for p53 in benzo[a]pyrene-treated transgenic p53-deficient mice // *Nat. Genet.* 1995. Vol. 10. P. 181–187.
38. Wubah J.A., Ibrahim M.M., Gao X. et al. Teratogen-induced eye defects mediated by 53-dependent apoptosis // *Curr. Biol.* 1996. Vol. 6. P. 60–69.
39. Norimura T., Nomoto S., Katsuki M. et al. p53-dependent apoptosis suppresses radiation-induced teratogenesis // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2. P. 577–580.
40. Wang B., Ohyama H., Haginoya K. et al. Prenatal radiation-induced limb defects mediated by Trp53-dependent apoptosis in mice // *Radiat. Res.* 2000. Vol. 154. P. 673–679.
41. Pani L., Horal M., Loeken M.R. Rescue of neural tube defects in Pax-3-deficient embryos by p53 loss of function: Implications for Pax-3-dependent development and tumorigenesis // *Genes Dev.* 2002. Vol. 16. P. 676–680.
42. Moallem S.A., Hales B.F. The role of p53 and cell death by apoptosis and necrosis in 4-hydroperoxycyclophosphamide-induced limb malformations // *Development*. 1998. Vol. 125. P. 3225–3234.
43. Sharova L.V., Sura P., Smith B.J. et al. Non-specific stimulation of the maternal immune system. I. Effects on fetal gene expression // *Teratology*. 2000. Vol. 62. P. 420–428.

44. Tsujimoto Y., Shimizu S. Bcl-2 family: Life-or-death switch // *FEBS Lett.* 2000. Vol. 466. P. 6–10.
45. Pommier Y., Antony S., Hayward R.L. et al. Apoptosis defects and chemotherapy resistance: Molecular interaction maps and networks // *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 2934–2949.
46. Torchinsky A., Gongadze M., Zaslavsky Z. et al. Maternal immunopotential affects caspase activation and NF- $\kappa$ B DNA-binding activity in embryos responding to an embryopathic stress // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 55. P. 36–44.
47. Karin M., Lin A. NF- $\kappa$ B at the crossroad of life and death // *Nat. Immunol.* 2002. Vol. 3. P. 221–227.
48. Beg A.A., Sha W.C., Bronson R.T. et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- $\kappa$ B // *Nature.* 1995. Vol. 376. P. 167–170.
49. Hansen J.M., Harris C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: Redox misregulation of the NF- $\kappa$ B pathway // *Antioxid. Redox Signal.* 2004. Vol. 6. P. 1–14.
50. Kennedy J.C., Memet S., Wells P.G. Antisense evidence for nuclear factor- $\kappa$ B-dependent embryopathies initiated by phenytoin-enhanced oxidative stress // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 66. P. 404–412.
51. Torchinsky A., Gongadze M., Savion S. et al. Differential teratogenic response of TNF $\alpha$ <sup>+/+</sup> and TNF $\alpha$ <sup>-/-</sup> mice to cyclophosphamide: The possible role of NF- $\kappa$ B // *Birth Defects Res. Pt A.* 2006. Vol. 76. P. 437–444.
52. Raghupathy R. Pregnancy: Success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm // *Semin. Immunol.* 2001. Vol. 13. P. 219–227.
53. Niederkorn J.Y. See no evil, hear no evil, do no evil: The lessons of immune privilege // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7. P. 354–359.
54. Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: Mechanisms of maternal-fetal tolerance // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7. P. 241–246.
55. Arck P.C. Stress and pregnancy loss: Role of immune mediators, hormones and neurotransmitters // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 46. P. 117–123.
56. Gorivodsky M., Zemliak I., Orenstein H. et al. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein expression in the uteroplacental unit of mice with pregnancy loss // *J. Immunol.* 1998. Vol. 160. P. 4280–4288.
57. Gorivodsky M., Torchinsky A., Zemliak I. et al. TGF beta 2 mRNA expression and pregnancy failure in mice // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 124–133.
58. Gorivodsky M., Torchinsky A., Shepshelovich J. et al. Colony-stimulating factor-1 (CSF-1) expression in the uteroplacental unit of mice with spontaneous and induced pregnancy loss // *Clin. Exp. Immunol.* 1999. Vol. 117. P. 540–549.
59. Fein A., Kostina E., Savion S. et al. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the uteroplacental unit of diabetic mice: Effect of maternal immunopotential // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 46. P. 161–168.
60. Fein A., Magid N., Savion S. et al. Diabetes teratogenicity in mice is accompanied with distorted expression of TGF- $\beta$ 2 in the uterus // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 2002. Vol. 22. P. 59–71.
61. Pampfer S. Dysregulation of the cytokine network in the uterus of the diabetic rat // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 45. P. 375–381.
62. Baud V., Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives // *Trends Cell Biol.* 2001. Vol. 11. P. 372–377.
63. Torchinsky A., Shepshelovich J., Orenstein H. et al. TNF- $\alpha$  protects embryos exposed to developmental toxicants // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 159–168.
64. Torchinsky A., Gongadze M., Orenstein H. et al. TNF- $\alpha$  acts to prevent occurrence of malformed fetuses in diabetic mice // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 132–139.
65. Massague J. How cells read TGF- $\beta$  signals // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000. Vol. 1. P. 169–178.
66. Nawshad A., LaGamba D., Hay E.D. Transforming growth factor beta (TGF $\beta$ ) signalling in palatal growth, apoptosis and epithelial mesenchymal transformation (EMT) // *Arch. Oral Biol.* 2004. Vol. 49. P. 675–689.

67. Thomae T.L., Stevens E.A., Bradfield C.A. Transforming growth factor-beta3 restores fusion in palatal shelves exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 12 742–12 746.
68. Nugent P., Pisano M.M., Weinrich M.C. et al. Increased susceptibility to retinoid-induced teratogenesis in TGF-beta2 knockout mice // *Reprod. Toxicol.* 2002. Vol. 16. P. 741–747.
69. Dominguez F., Pellicer A., Simon C. Paracrine dialogue in implantation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002. Vol. 186. P. 175–181.
70. Stamatkin C.W., Roussev R.G., Stout M. et al. PreImplantation Factor (PIF) correlates with early mammalian embryo development-bovine and murine models // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. P. 63.
71. Dhillon R., Hillman S., Morris R. et al. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2014. Vol. 121. P. 11–21.
72. Matsushima A., Kakuta Y., Teramoto T. et al. Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma // *J. Biochem.* 2007. Vol. 142. P. 517–524.
73. Takeda Y., Liu X., Sumiyoshi M. et al. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR{gamma} among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-1 ERRgamma isoform // *J. Biochem.* 2009. Vol. 146. P. 113–122.
74. N'Tumba-Byn T., Moison D., Lacroix M. et al. Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. Article ID e51579. doi: 10.1371/journal.pone.0051579.
75. Smith C.C., Taylor H.S. Xenoestrogen exposure imprints expression of genes (Hoxa10) required for normal uterine development // *FASEB J.* 2007. Vol. 21. P. 239–246.
76. Lawson C., Gieske M., Murdoch B. et al. Gene expression in the fetal mouse ovary is altered by exposure to low doses of bisphenol A // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. P. 79–86.
77. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sonta S.I. et al. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 2325–2329.
78. Bagchi D., Lau F., Bagch M. (eds). *Genomics, Proteomics and Metabolomics in Nutraceuticals and Functional Foods.* Ch. 21. Hoboken, NJ : Wiley and Blackwell, 2010. P. 319.
79. Susiarjo M., Sasson I., Mesaros C. et al. Bisphenol A exposure disrupts genomic imprinting in the mouse // *PLoS Genet.* 2013. Vol. 9, N 4. Article ID e1003401. doi: 10.1371/journal.pgen.1003401. Epub 2013 Apr 4.
80. Dolinoy D.C., Huang D., Jirtle R.L. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 13 056–13 061.
81. Rogers J.A., Metz L., Yong V.W. Endocrine disrupting chemicals and immune responses: A focus on bisphenol-A and its potential mechanisms // *Mol. Immunol.* 2013. Vol.53. P. 421–430.
82. Roy A., Bauer S.M., Lawrence B.P. Developmental exposure to bisphenol A modulates innate but not adaptive immune responses to influenza A virus infection // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 6. Article IS e38448. doi: 10.1371/journal.pone.0038448. Epub 2012 Jun 4.
83. Ungvari Z., Podlutzky A., Sosnowska D. et al. Ionizing radiation promotes the acquisition of a senescence-associated secretory phenotype and impairs angiogenic capacity in cerebrovascular endothelial cells: Role of increased DNA damage and decreased DNA repair capacity in microvascular radiosensitivity // *J. Gerontol. Ser. A.* 2013. Vol. 68. P. 1443–1457.
84. Gerber S.A., Sedlacek A.L., Cron K.R. et al. IFN- $\gamma$  mediates the antitumor effects of radiation therapy in a murine colon tumor // *Am. J. Pathol.* 2013. Vol. 182. P. 2345–2354.
85. Clark D.A., Chaouat G., Gorczynski R.M. Thinking outside the box: Mechanisms of environmental selective pressures on the outcome of the materno-fetal relationship // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol.47. P. 275–282.

## СТРУКТУРНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА: ЭМБРИОСКОПИЯ

---

Томас Филипп

### ВВЕДЕНИЕ

Потеря беременности очень часто является тяжелым эмоциональным потрясением, при котором родители пытаются найти ответ на вопросы: что же послужило возможной причиной и есть ли риск повторения подобной ситуации в будущем? Для получения ответа на них, а также назначения соответствующего лечения, в особенности для пар с повторяющимися спонтанными абортами в анамнезе, необходима точная диагностика, позволяющая выявить наиболее вероятную причину.

Все протоколы обследований при повторяющихся спонтанных абортах сосредоточены на выявлении материнских факторов, таких как тромбофилические расстройства<sup>1-4</sup>, структурные аномалии матки<sup>5-6</sup>, эндокринные нарушения<sup>7</sup> и родительские хромосомные aberrации<sup>8-9</sup>. Тем не менее более чем в 40% найти причину ПНБ не удастся, и тогда его классифицируют как имеющее невыясненную этиологию, или идиопатическое<sup>10-11</sup>. В настоящее время неизвестно, могут ли пороки эмбриона служить причиной повторных потерь беременности на ранних сроках. Гибель эмбриона или плода на ранних сроках редко подвергается детальному морфологическому или цитогенетическому анализу, что имеет под собой несколько практических объяснений. Если КТР будет меньше 30 мм на тот момент, когда эмбрион перестает развиваться, назначения только УЗИ для точной визуализации будет недостаточно. В связи с тем, что на этом сроке эмбрион очень маленький и хрупкий, в случае его гибели детального изучения патологических изменений обычно не проводят. Погибший эмбрион легко подвергается повреждению, в частности в результате воздействия мацерации и механической травмы в момент его спонтанного изгнания или инструментального выскабливания матки, что приводит к разрушению эмбриона и последующей потере его частей<sup>12</sup>.

В то же время эмбриоскопия позволяет визуализировать эмбрион в матке. Трансцервикальная эмбриоскопия погибшего эмбриона перед выскабливанием\* позволяет без нанесения повреждений провести точную оценку отдельных морфологических деталей, что невозможно при УЗИ (рис. 11.1)<sup>13, 14</sup>. В этой главе обсуждается диагностическая ценность детального морфологического и цитогенетического исследований погибшего эмбриона.

---

\* Гораздо лучше — перед медикаментозным прерыванием замершей беременности. — *Примеч. ред.*

## ТЕХНИКА ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНОЙ ЭМБРИОСКОПИИ ПРИ СПОНТАННЫХ АБОРТАХ НА РАННИХ СРОКАХ

Трансцервикальная эмбриоскопия в среднем занимает 10 мин (может варьировать от 3 до 25 мин). Мы проводим ее под внутривенным наркозом. Эмбриоскопия может быть представлена как последовательность пяти различных шагов.

### ВВЕДЕНИЕ ГИСТЕРОСКОПА И ОСМОТР ПОЛОСТИ МАТКИ

Пациентка находится в литотомическом положении, влагалищное зеркало вводят во влагалище. После обработки раствором бетадина шейка матки расширяется. Жесткий гистероскоп (угол обзора —  $12^\circ$ , с двумя рабочими каналами — для биопсии и орошения, Circon Ch — 25–8 мм) под визуальным контролем вводят через цервикальный канал. Если изображение отсутствует, необходимо медленно удалить гистероскоп и повторить введение. Во время процедуры обеспечивается непрерывная подача физиологического раствора (под давлением 40–120 мм рт.ст.), что позволяет расширить и очистить цервикальный канал и полость матки, обеспечивая адекватную визуализацию. В случае потери беременности в I триместре децидуальная оболочка инкапсулируется и не слипается, что дает возможность осмотреть полость матки.

### РАСПОЛОЖЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО МЕШКА, ВЫДЕЛЕНИЕ ХОРИОНА И АМНИОНА

После обследования полости матки определяют локализацию гестационного мешка. Хорион вскрывают микроножницами (7–2 мм), поскольку он непрозрачен, после чего вначале эмбрион рассматривают через амнион. Малый размер эмбриона требует высокого разрешения изображения. К концу 8-й недели КТР составляет 30 мм, однако эмбрион уже содержит несколько тысяч различных структур. Следовательно, эмбриоскоп должен быть продвинут вперед как можно ближе к эмбриону, что позволяет визуализировать развитие таких структур, как конечности (рис. 11.1). Обычно амнион затрудняет визуализацию из-за отражения света. В случае замершей беременности

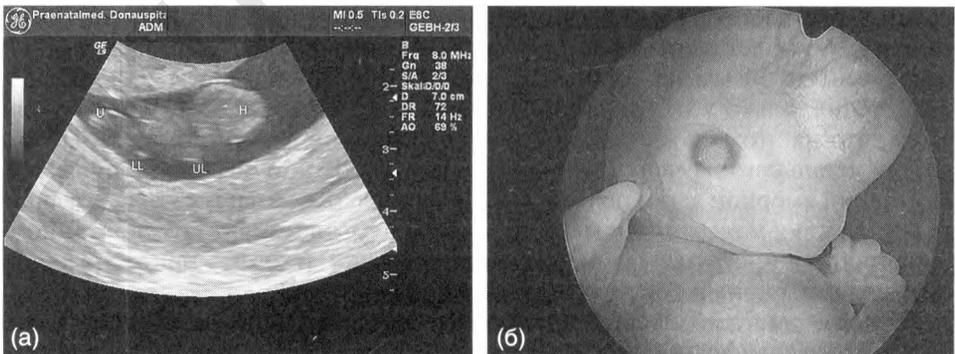


Рис. 11.1. а — при ультразвуковом исследовании, проведенном перед эмбриоскопией, виден эмбрион с копчиково-теменным размером 24 мм и отсутствием сердцебиения. Имеется возможность рассмотреть голову (H), пуповину (U), верхние (UL) и нижние (LL) конечности; б — эмбриоскопия в передне-боковой проекции дает возможность в большей мере визуализировать верхнюю часть эмбриона. Четко определяются нежные структуры, похожие на ноздри. Веки не развиты. Отчетливо видны отдельные пальцы

необходимости избегать нарушения целостности амниона нет. Для рассечения в этом случае используют микроножницы, после чего гистероскоп погружают в амниотическую полость. Это дает лучшую возможность для изучения деталей строения эмбриона внутри нее.

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭМБРИОНА

Комплексная оценка эмбриона включает визуализацию головы, лица, вентральной и дорсальной поверхностей туловища, конечностей и пуповины. Частота встречаемости пороков развития значительно выше в случае прерывания беременности в ранние сроки<sup>14,15</sup>. Развитие эмбриона человека представляет собой динамический процесс с постоянной сменой анатомических признаков, а значит, и внешнего вида. Ранняя диагностика дефектов развития путем эмбриоскопии основывается на знаниях анатомии развития эмбриона человека. Таким образом, врач должен точно определить срок гестации эмбриона, поскольку различные дефекты развития возникают на разных сроках беременности<sup>16,17</sup>. Определение гестационного возраста по клиническим признакам и при УЗИ не может быть использовано в случае прерывания беременности, поскольку большинство эмбрионов после своей гибели еще некоторое время остаются в полости матки. Их реальный возраст развития определяется исходя из величины КТР (ультразвуковая эхография) и сутками стадии развития, определяемыми при эмбриоскопии<sup>16</sup>.

### ЗАБОР ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ

У пар с ПНБ в случае обнаружения фенотипических изменений эмбриона для цитогенетического анализа необходимо исследовать образцы тканей<sup>18,19</sup>. Оценка кариотипа при прерывании беременности на малом сроке затруднена высокой частотой ложноотрицательных результатов вследствие контаминации тканями матери. Таким образом, обнаружение кариотипа 46,XX в материале соскоба не всегда достоверно<sup>20</sup>. **Трансцервикальная эмбриоскопия** позволяет выборочно и с высокой степенью надежности провести забор тканей хориона с минимальным риском контаминации тканями матери<sup>21</sup>. Прямая БВХ может быть проведена при эмбриоскопии в конце визуального обследования (рис. 11.2)<sup>21,22</sup>. В нашей клинике забор образцов ворсин хориона осуществляют под визуальным контролем с использованием микрощипцов (СН — 7–2 мм).

В случае двойни оба хорионических мешка следует подвергать биопсии отдельно друг от друга (рис. 11.3). В конце процедуры ворсины хориона должны быть помещены в физиологический раствор и аккуратно разделены. После этого их погружают в питательную среду и немедленно направляют в цитогенетическую лабораторию для дальнейшего исследования. В нашей клинике ткани далее культивируют и подвергают цитогенетическому анализу с использованием технологии стандартного дифференциального окрашивания хромосом. На рис. 11.4 показано распределение хромосомных аномалий при изучении нами 359 образцов с нарушенным кариотипом.

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОПОРОЖНЕНИЕ МАТКИ

В конце процедуры проводят выскабливание стенок полости матки\*.

\* Само выскабливание, особенно в условиях хронического эндометрита при любой неразвивающейся беременности, — мощный фактор травматизации эндометрия. Если нет кровотечения, то в идеале — медикаментозное опорожнение матки. — *Примеч. ред.*

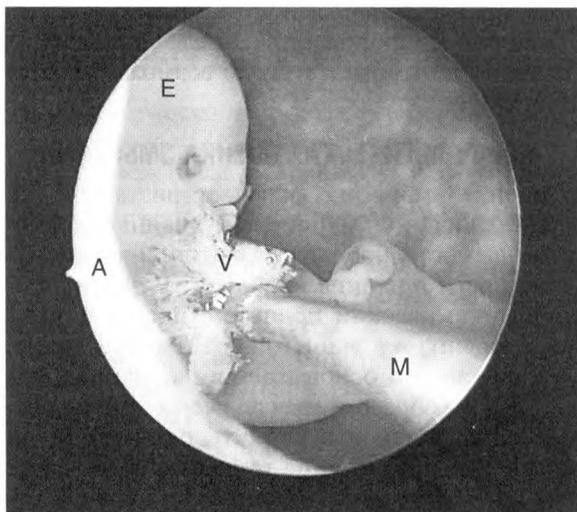


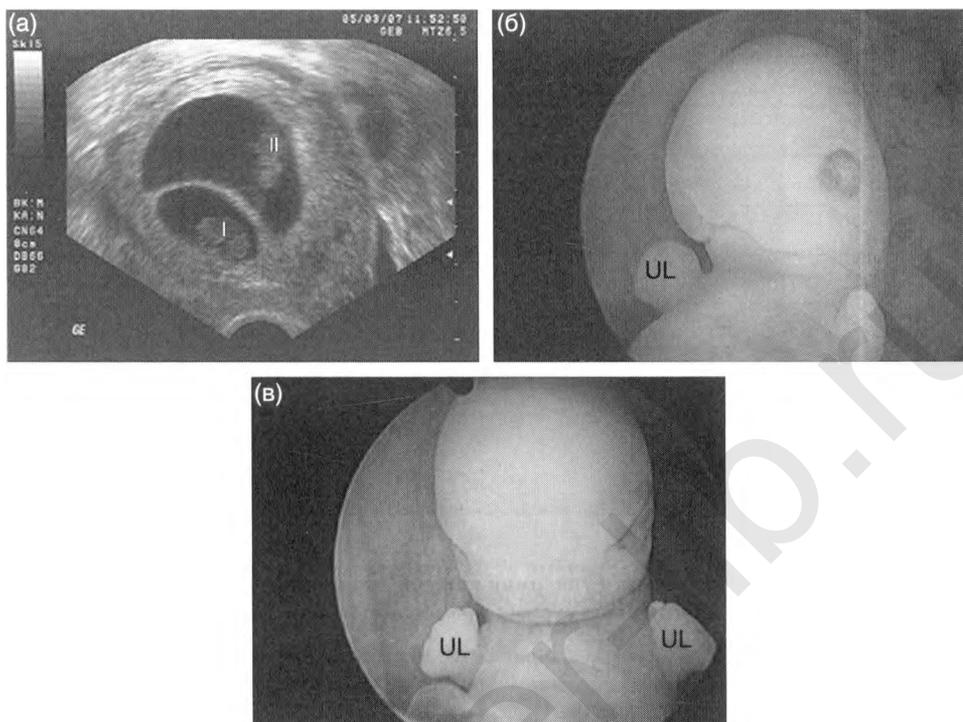
Рис. 11.2. Прямой забор образцов ворсин хориона проводят под визуальным контролем с применением микрошипцов (М). Обратите внимание на наличие ворсин хориона (V) на кончике микрошипцов. Видны остатки амниона (А). На фоне изображения виден эмбрион (Е) с кариотипом 45,Х0 с микроцефалией и копчико-теменным размером 28 мм

## НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ, ОБНАРУЖИВАЕМЫЕ ПРИ ЭМБРИОСКОПИИ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА НА РАННИХ СРОКАХ

Следующий раздел посвящен обзору пороков развития, обнаруживаемых при трансцервикальной эмбриоскопии. Нарушение эмбрионального развития может быть локальным или общим. Общие нарушения развития представлены ниже.

### ДЕЗОРГАНИЗАЦИЯ РОСТА ЭМБРИОНА

Существуют четыре уровня градации, которые основываются на степени нарушения развития эмбриона<sup>23</sup>. Пустой плодный мешок, или анэмбриония, обозначается как степень I. Амнион (при его наличии) обычно тесно соприкасается с хорионом (сращение амниона с хорионом считается нарушением, оно наблюдается на сроке гестации до 10 нед). Зародыши степени II имеют эмбриональную ткань толщиной от 3 до 5 мм, но при этом наружные эмбриональные ориентиры и ретинальный пигмент отсутствуют. Это не позволяет различать головной и хвостовой полюсы (рис. 11.5). Зачастую эмбрион прикрепляется прямо к хорионической пластине. При степени III эмбрион имеет длину до 10 мм. У него отсутствуют зачатки конечностей, однако часто обнаруживается ретинальный пигмент. При этой степени можно различить хвостовой и головной полюсы. При степени IV эмбрионы имеют КТР больше 10 мм и различимые голову, туловище и зачатки конечностей. Последние имеют признаки явной задержки роста, при этом отмечается высокая степень нарушения развития лицевых структур.



**Рис. 11.3.** а — трансвагинальное ультразвуковое исследование перед эмбриоскопией у пациентки с четвертой последовательной потерей беременности показало бихорионическую беременность с двумя эмбрионами (I + II), копчико-теменной размер — 14 и 19 мм. Никаких аномалий при сонографии выявлено не было; б — эмбриоскопическое исследование верхней части эмбриона I в передне-боковой проекции. Наружные пороки развития представлены микроцефалией и дисплазией лица. Зачатки кистей рук сформированы (UL), но недоразвитие пальцев свидетельствует о задержке развития верхних конечностей относительно копчико-теменного размера; в — передняя проекция верхней части эмбриона II. У эмбриона с микроцефалией сформированы отдельные канавки между пальцами, однако верхние конечности не согнуты в локтях, что свидетельствует о задержке развития эмбриона такого размера. Была проведена раздельная биопсия каждого хорионического мешка. Хромосомный анализ показал трисомию по хромосоме 15 (47,XX+15) первого эмбриона (I) и трисомию по хромосоме 21 (47,XX+21) — второго (II)

В нашей практике дезорганизация развития эмбриона достаточно часто (92%) сопровождается аутосомными трисомиями, чаще всего трисомией по 16-й паре хромосом, что составляет приблизительно 46% патологических изменений кариотипа.

### ЛОКАЛЬНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Локальные пороки развития эмбриона (рис. 11.3, 11.6–11.10) могут быть изолированными или комбинированными. Морфологически они схожи с пороками развития плода. Пороки развития, имеющие внешние проявления и дающие нам возможность поставить диагноз при эмбриоскопии, включают перечисленные ниже состояния.

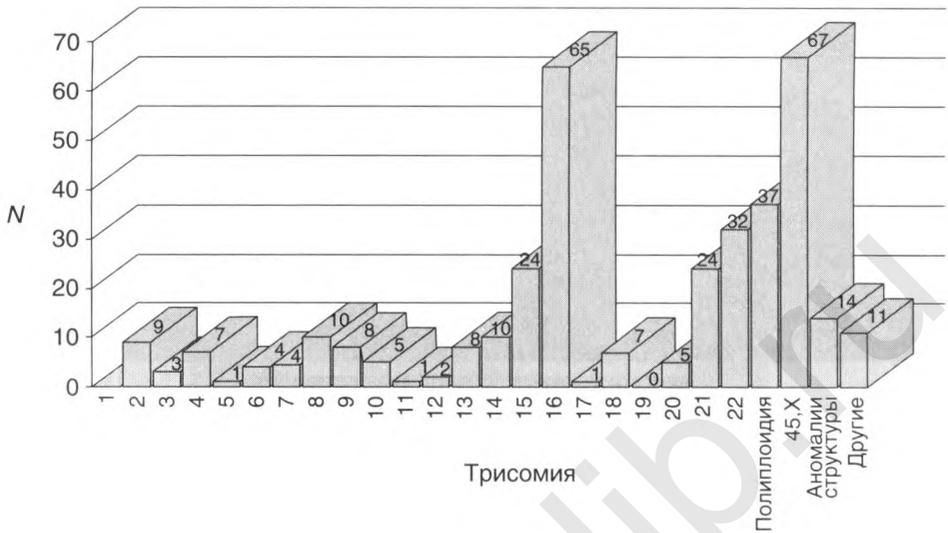


Рис. 11.4. Частота встречаемости трисомий каждой хромосомы, полиплоидии, моносомии по X-хромосоме и других структурных хромосомных аномалий среди 359 образцов с нарушением кариотипа

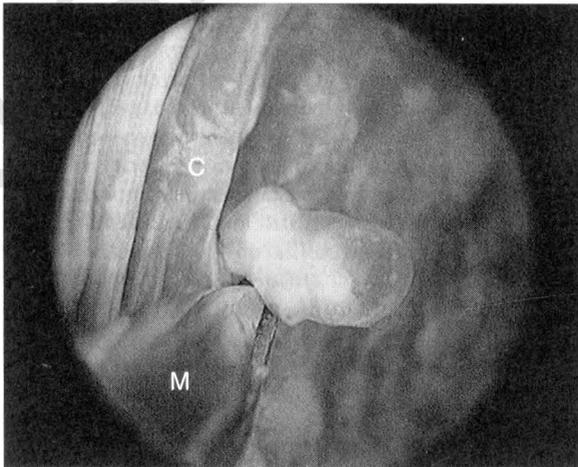


Рис. 11.5. Микроножницы (М) указывают на эмбрион (степень II) с копчиково-теменным размером 3 мм и дезорганизацией роста. При эмбриоскопии какие-либо внешние изменения эмбриона не определяются. Аномальный кариотип (47,XX + 4) диагностирован цитогенетически. С — хориальная пластинка

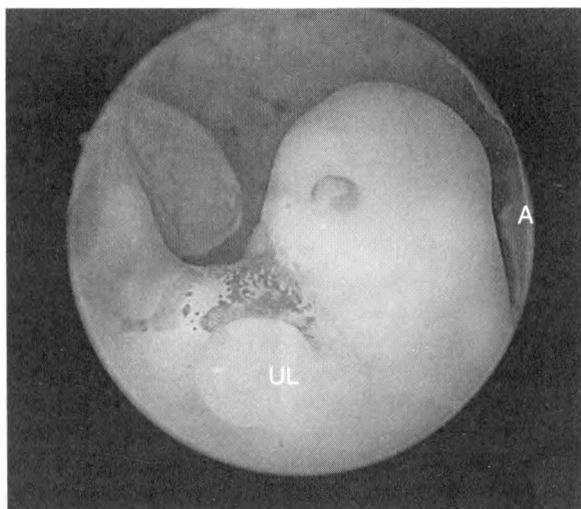


Рис. 11.6. Вид крупным планом верхней части эмбриона с копчиково-теменным размером 14 мм сбоку после вскрытия амниотической оболочки. У эмбриона с микроцефалией отмечается сращение лица с грудной клеткой. Имеются зачатки кистей верхних конечностей (UL), но отсутствие разделительных бороздок указывает на задержку развития для эмбриона такого размера. При хромосомном анализе было выявлено нарушение кариотипа (69,XXY)

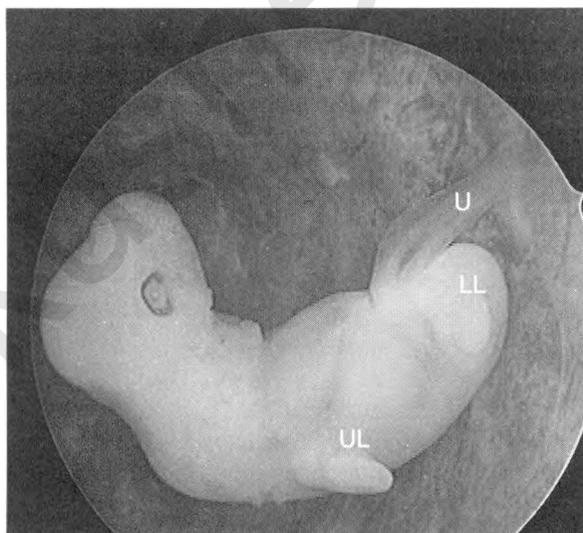


Рис. 11.7. При эмбриоскопии в боковой проекции виден эмбрион длиной 13 мм. Внешние пороки развития эмбриона представлены выраженной микроцефалией, лицевой дисплазией, глубокой задержкой развития верхних (UL) и нижних (LL) конечностей. Буквой U обозначена пуповина. Данная неразвивающаяся беременность возникла после экстракорпорального оплодотворения, была третьей подряд по счету. При цитогенетическом исследовании был установлен неизмененный кариотип (46,XY)

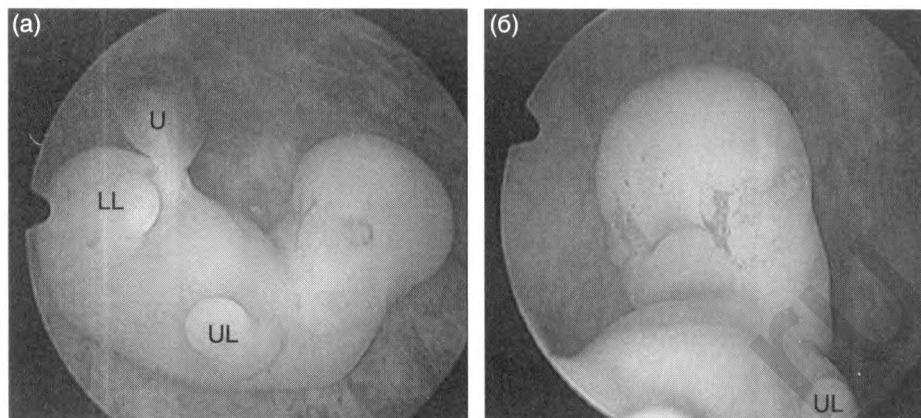


Рис. 11.8. Вид верхней части эмбриона с копчико-теменным размером 12 мм в латеральной проекции (а) и крупным планом в передней (б) проекции. Внешние дефекты развития представлены выраженной микроцефалией, лицевой дисплазией, глубокой задержкой развития верхних (UL) и нижних (LL) конечностей, а также патологически короткой пуповиной (U). Темно-коричневая окраска в лицевой области является следствием мацерации. Эта неразвивающаяся беременность шестая по счету (все возникли последовательно). При цитогенетическом исследовании установлен нормальный кариотип (46,XY)

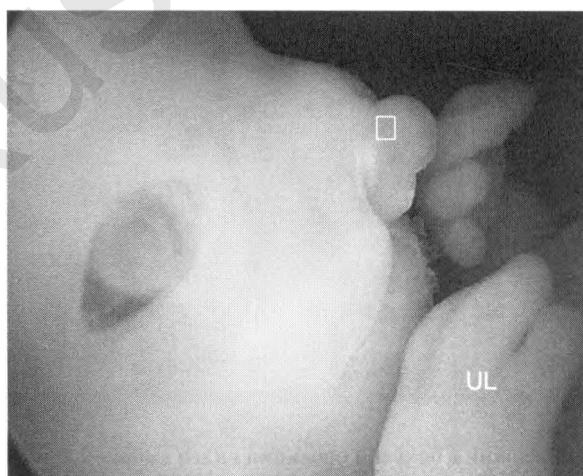


Рис. 11.9. Крупный план лица эмбриона с копчико-теменным размером 27 мм. Отмечается срединная расщелина губы (выделено рамкой). Маркировкой (UL) обозначена правая верхняя конечность. Диагностирована трисомия хромосомы 9 (47,XY,+9)

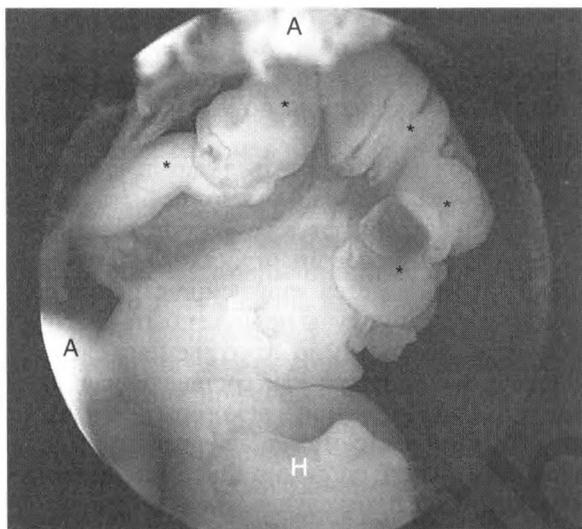


Рис. 11.10. Эмбриоскопия в боковой проекции: видна верхняя часть хорошо сохранившегося эмбриона с анэнцефалией. Звездочкой (\*) отмечена выступающая мозговая ткань (экзэнцефалия). Зачатки пальцев (Н) разделены насечками. Четко определяется часть наружного уха (Е). Остатки амниона отмечены буквой А. При цитогенетическом исследовании был выявлен нормальный кариотип (46,XX)

### Пороки развития головы

Микроцефалия, анэнцефалия, энцефалоцеле, дисплазия лица, расщелина губы и нёба, сращение лица с грудной клеткой, анофтальмия — эти и некоторые другие пороки развития можно обнаружить при эмбриоскопии.

Микроцефалия эмбриона может быть представлена в виде слаборазвитого черепа с утратой нормальной васкуляризации. В частности в лобной области отсутствует выпуклость, которая определяется у эмбрионов такого размера. При эмбриоскопическом исследовании эмбрионов с дисплазией лица отмечается недоразвитие жаберных дуг и срединных структур лица. Микроцефалия обычно сопровождается лицевой дисплазией. В большинстве случаев причиной возникновения этих пороков развития являются хромосомные аномалии.

Энцефалоцеле при эмбриоскопии проявляется в виде выпуклости черепа, часто покрытой плотно прилегающей обесцвеченной кожей. В отличие от плода, у которого энцефалоцеле обычно локализуется в затылочной области, эмбриоскопия показывает его распространение на лобную и теменную области эмбриона. Размер энцефалоцеле может варьировать от небольшой грыжи до крупного дефекта, занимающего большую часть черепа<sup>19, 24</sup>.

У эмбриона с анэнцефалией может наблюдаться наличие мозговой ткани — это состояние называется экзэнцефалией. Развивающиеся мозговые структуры постепенно подвергаются разрушению различной степени выраженности, в результате чего остается масса сосудистых образований и дегенеративной нервной ткани. Дефекты нервной трубки (анэнцефалия, энцефалоцеле, *spina bifida*) могут иметь мультифакторное происхождение. Их причина может быть связана как с дефектом летального гена, так и иметь негенетическую природу

(например, амниотические тяжи). В большинстве случаев причиной возникновения пороков развития нервной трубки являются хромосомные аномалии<sup>19, 24–27</sup>. Чаще всего наблюдается связь между триплоидией и *spina bifida*<sup>28</sup>. Хромосомный набор 45, X0 и трисомия по 9-й и 14-й парам хромосом часто сочетаются с энцефалоцеле.

При эмбриоскопии можно определить латеральную или срединную расщелину губы. Латеральная расщелина губы может быть одно- и двусторонней. Подобный порок развития возникает в результате нарушения слияния верхнечелюстного и медиального носового отростков. Причиной возникновения срединной расщелины губы является нарушение слияния срединных носовых отростков. У эмбриона расщелина губы не может быть диагностирована раньше 7-й недели беременности, поскольку до этого времени слияния не происходит. Расщелина губы может наблюдаться как составляющая мальформационного синдрома. Причиной ее возникновения в некоторых случаях могут быть амниотические тяжи. У эмбриона часто может наблюдаться сочетание расщелины губы и хромосомных нарушений, особенно трисомии по хромосоме 13.

Расщелина нёба возникает в том случае, когда не происходит слияния первичного переднего нёба, латеральных нёбных отростков и носовой перегородки. Она может быть диагностирована только в плодном периоде, поскольку вышеуказанное слияние должно происходить после 10-й недели развития.

### Пороки развития туловища

Пороки развития туловища включают расщелину позвоночника (*spina bifida*), омфалоцеле и гастрошизис. Фенотипически *spina bifida* на ранних этапах развития отличается от такового у плода или новорожденного.

У эмбриона *spina bifida* часто выглядит как похожие на бляшки выступы нервной ткани над хвостовым отделом позвоночника<sup>30</sup>. Не совсем понятно, имеет ли *spina bifida* у эмбриона иные, чем у плода, механизмы возникновения или же эти изменения являются предшественниками поражений, наблюдаемых у плода. Миелоцеле может иметь разные размеры и локализацию. У эмбриона чаще всего оно встречается в поясничном и крестцовом отделах. Наиболее частой причиной возникновения миелоцеле у эмбриона являются хромосомные aberrации.

Физиологическое грыжевое выпячивание средней кишки представляет собой макроскопически видимый процесс, который начинается с 6-й недели после оплодотворения. Средняя кишка возвращается в брюшную полость только в конце 10-й недели развития. Поскольку на 8-й неделе выпячивание средней кишки все еще является физиологическим, омфалоцеле может быть диагностировано только в плодном периоде. Гастрошизис отличается от грыжевого выпячивания средней кишки тем, что в этот процесс не вовлекается пуповина и грыжевой мешок отсутствует. У эмбриона гастрошизис встречается редко и проявляется выпячиванием кишечника через дефект, чаще всего расположенный справа от пупка. Патогенез этого дефекта является спорным, предложены различные теории, объясняющие его происхождение<sup>30–31</sup>. Наиболее приемлемой является теория разрыва брюшной стенки в результате нарушения маточного кровотока. Таким образом, гастрошизис может рассматриваться как спорадическое явление с невысокой вероятностью повторения. Поскольку этот порок развития обычно не связан с хромосомными aberrациями, при ранних спонтанных аборт он наблюдается достаточно редко.

## **Пороки развития конечностей**

Полидактилия, олигодактилия, синдактилия, отсутствие или недоразвитие пальцев рук/ног, а также поперечное укорочение конечностей относятся к наиболее часто наблюдаемым порокам развития.

Полидактилия является одним из наиболее часто встречаемых пороков развития конечностей, обнаруживаемых у эмбриона. Полидактилия может возникать на радиальной (преаксиальной) или локтевой (постаксиальной) стороне конечности. Полидактилия может возникать как изолированное нарушение либо в составе мальформационных синдромов. Постаксиальная полидактилия чаще всего наблюдается при трисомии хромосомы 13<sup>34</sup>. При синдактилии происходит сращение двух или больше пальцев рук или ног. К концу 8-й недели развития пальцы становятся свободными, и синдактилия может быть диагностирована при эмбриоскопии. Синдактилия может быть составной частью мальформационного синдрома. Сращение III и IV пальцев чаще всего встречается при триплоидии<sup>34, 35</sup>.

К порокам развития, характеризующимся расщеплением кистей/стоп, относится эктродактилия. Рука разделяется на две части, которые противопоставят друг другу, как клешня краба. При втором анатомическом типе отсутствует радиальная часть, и из всех пальцев остается только пятый<sup>36</sup>. Это нарушение может быть составной частью многочисленных синдромов. У эмбрионов при этом может быть найдена трисомия хромосомы 15. При поперечном укорочении конечностей дистальная ее часть отсутствует, а проксимальная сохраняется в более или менее нормальном состоянии. Эти пороки развития конечностей чаще всего представляют собой последовательность разрыва, возникающую в результате периферической ишемии<sup>37</sup>. Риск повторного возникновения такого порока при последующих беременностях минимален<sup>34</sup>.

## **Пороки развития пуповины**

К патологическим изменениям пуповины относятся узлы, перекручивание, сужение, кисты, ненормально тонкая или короткая пуповина. Механические повреждения пуповины (узлы, перекручивание, сужение) при эмбриоскопии выявляются редко. Перекрученную пуповину часто обнаруживают при исследовании мацерированных образцов, но обычно это является посмертным артефактом. Кисты пуповины, ненормально тонкая и/или короткая пуповина часто встречаются у эмбрионов с хромосомными нарушениями.

## **Аномалии удвоения**

Паразитарные хорангиопаги, или акардиальные сиамские близнецы, равно как и другие виды сиамских близнецов, могут быть выявлены при эмбриоскопии<sup>38</sup>. Наиболее выраженные изменения у акардиального зародыша обычно отмечаются в краниальном полюсе. Паразитирующий близнец обычно выглядит как отечная масса. Верхняя часть зародыша либо вообще не имеет лица, либо лицевые структуры чрезвычайно изменены. Обычно наблюдаются только зачатки верхних конечностей, однако нижние конечности могут быть развиты достаточно. Донорский близнец также имеет выраженные пороки развития<sup>39</sup>. Кровообращение осуществляется сердцем нормального близнеца путем прямого возврата из артерии в артерию, из вены в вену через анастомозы пуповины или поверхностных сосудов хориона. Наблюдаемые изменения паразитирующего близнеца предположительно объясняются комбинирован-

ным воздействием первичных пороков развития и связанным со снижением оксигенации нарушением органогенеза.

Сиамские близнецы являются результатом позднего и неполного формирования двойни в самый последний возможный момент, когда закладываются эмбриональные оси (между 13-м и 15-м днем после оплодотворения). Большинство классификаций базируется на определении анатомических зон сращения. Наиболее часто (70%) наблюдается соединение в области грудной клетки (торакопаги).

Важность выявления этих редких аномалий удвоения не следует переоценивать. Родителей следует убедить в том, что возникшие нарушения случайны и нет никакого дополнительного риска повторения их при последующих беременностях<sup>35</sup>.

### **Последовательность разрыва амниона**

Существует множество теорий, касающихся патогенеза образования амниотических тяжей, или перетяжек<sup>40</sup>. Наибольшее признание получила теория раннего разрыва амниона, предложенная Торпином (*Torpin*)<sup>41</sup>. Разрыв амниона приводит к последующему формированию амниотических перетяжек, которые препятствуют нормальному развитию эмбриона и становятся причиной нарушений и пороков развития. Эта ситуация известна как последовательность разрыва амниона<sup>42</sup>. Несмотря на то что данное нарушение у рожденных живыми детей встречается редко, частота его обнаружения у предыдущих плодов оценивается как 1:56. Тяжи, сдавливающие пуповину, в данном случае становятся основной причиной гибели<sup>43</sup>. Последовательность разрыва амниона может быть причиной нарушений, обнаруживаемых при эмбриоскопии, таких как энцефалоцеле, расщепление губы и ампутации конечностей. Если при эмбриоскопии, проводимой зародышу с характерными деформациями неэмбриологического происхождения, видны измененные оболочки эмбриона или тяжи тканей, следует говорить о синдроме амниотических перетяжек, или последовательности разрыва амниона<sup>44</sup>. Амниотические тяжи могут возникать в результате абдоминальной травмы<sup>45</sup>, при заборе ворсин хориона на анализ<sup>46</sup>, а также могут представлять собой следствие нарушения развития соединительной ткани<sup>47</sup>. Однако в большинстве случаев причина их возникновения остается неизвестной. Исходя из этого большинство авторов считают, что возникновение последовательности разрыва амниона имеет спорадический характер и вероятность ее повторного возникновения в дальнейшем незначительна.

## **АНЕУПЛОИДИИ/ПОЛИПЛОИДИИ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА**

Самая высокая частота хромосомных аномалий (86%) может быть обнаружена у зародышей с комбинированными локальными пороками развития. Среди эмбрионов с дезорганизацией роста цитогенетические аномалии встречаются в 70% случаев. Самый низкий уровень хромосомных аномалий (41%) встречается при изучении фенотипически нормальных образцов (табл. 11.1)<sup>14</sup>. В целом, в отличие от плода, анеуплоидия/полиплоидия является основным фактором, влияющим на нормальное развитие эмбриона и приводящим к его ранней гибели. Это объясняет, почему самопроизвольные аборт обычно носят спорадический характер, несмотря на высокую частоту встречаемости пороков развития в анамнезе у родителей. Большинство хромосомных мутаций (95%)

не имеют наследственного характера и не ведут к увеличению риска для будущих беременностей. Они могут возникнуть *de novo* либо при гаметогенезе (трисомия или моносомия), либо как результат оплодотворения несколькими сперматозоидами или нарушения нормального расхождения хромосом (триплоидия и тетраплоидия). Таким образом, все эмбриоскопические находки должны быть подтверждены результатами цитогенетического анализа в целях определения хромосомного или нехромосомного характера выявленных нарушений. Цитогенетически выявленная анеуплоидия/полиплоидия объясняет причину возникновения пороков развития у эмбриона с нарушениями фенотипа, а также указывает на то, что риск повторного возникновения пороков развития и хромосомных аномалий у этой пары не является повышенным<sup>48</sup>.

Таблица 11.1

### Морфологические образцы и кариотип 514 самопроизвольных аборт

Морфология	Все образцы		Образцы с нормальным кариотипом		Образцы с патологическим кариотипом	
	п	%*	п	%**	п	%***
Норма	58	11,3	56	96,2	23	41,1
Дезорганизация роста	237	46,1	225	95	156	69,3
Комбинированные дефекты	198	38,5	193	97,3	166	86,0
Изолированные дефекты	21	4,1	21	100	14	66,7
Всего	514	100	495	96,3	359	72,5

\* Доля общего числа образцов, которым проводилось морфологическое исследование.

\*\* Доля каждой морфологической категории с нормальным кариотипом.

\*\*\* Доля каждой морфологической категории с патологическим кариотипом.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОДРОБНОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ РАННИХ СПОНТАННЫХ АБОРТОВ

Цитогенетический анализ при ранней гибели эмбриона показан в случае ПНБ и/или если беременность наступила в результате ЭКО и/или после длительного периода бесплодия. Если у эмбриона выявлены хромосомные аномалии (аутосомная трисомия, моносомия по половой хромосоме или полиплоидия), это обычно объясняет потерю беременности, поскольку большинство наблюдаемых хромосомных аномалий не совместимы с жизнью в плодном периоде или к моменту родов.

Тем не менее кариотипирование продуктов зачатия при ПНБ часто не проводят, поэтому цитогенетическое исследование при ранней гибели эмбриона имеет много недостатков. Исследования часто затруднены недостаточным количеством тканевых культур и получением ложноотрицательных результатов из-за контаминации отобранных образцов тканями матери.

Трансцервикальная эмбриоскопия позволяет провести полноценный забор образцов тканей хориона с минимальным риском включения в образец тканей матери<sup>21</sup>. Кроме того, при нарушениях развития эмбриона при нормальном наборе хромосом у родителей эмбриоскопия может служить источником

ценной информации. Эта информация могла бы быть полностью утеряна, если бы морфологическое исследование погибшего эмбриона не проводилось. Таким образом, нарушение развития эмбриона осталось бы незамеченным. На современном этапе эмбриоскопия позволяет выявить тонкие морфологические изменения, не выявляемые при УЗИ. Обнаружение грубых пороков развития эмбриона при нормальном кариотипе является особо ценной находкой, поскольку указывает на необходимость особого внимания к этиологическим факторам, обычно не рассматриваемым в качестве возможной причины ранней потери беременности (рис. 11.7, 11.8).

Цитогенетическое исследование зародыша предполагает, что отсутствие генетических расстройств у эмбриона — свидетельство того, что женщина с ПНБ теряет нормальных эмбрионов. Таким пациентам в целях предупреждения невынашивания назначают дорогостоящее лечение с возможными побочными эффектами (в частности стероидные гормоны, гепаринотерапию, ИВВ, иммунизацию лейкоцитами отца и т.д.).

В табл. 11.2 обобщены эмбриоскопические и цитогенетические признаки, выявленные у 53 пациенток с ПНБ (более чем 2 последовательных случая потери беременности)<sup>50</sup>. 50 (94,3%) из них имели нормальный кариотип. У 32 (64%) эмбрионов было выявлено нарушение кариотипа. У 14 (28%) эмбрионов имелись морфологические изменения при предположительно нормальном кариотипе. Отсутствие морфологических и цитогенетических нарушений наблюдалось у 4 (8%). Среди образцов с предположительно нормальным кариотипом при эмбриоскопии могли быть обнаружены пороки развития (дезорганизация роста эмбриона, степень I–IV), которые никогда не наблюдаются у плодов или новорожденных. Выраженные пороки развития свидетельствуют о серьезных нарушениях роста и морфогенеза и, по всей вероятности, являются не совместимыми с жизнью во II триместре.

У остальных эмбрионов с предположительно нормальным кариотипом часто выявляются пороки развития (дефекты головы и лица, нарушения развития конечностей, нервной трубки), сопоставимые с теми, которые могут наблюдаться у плода и рожденных живыми детей.

Таблица 11.2

**Итог исследования морфологических образцов и результаты определения кариотипа у 53 пациенток с привычным невынашиванием беременности (3 самопроизвольных аборта в анамнезе и более)**

Морфология	Все образцы		Образцы с нормальным кариотипом		Образцы с патологическим кариотипом	
	<i>n</i>	%*	<i>n</i>	%**	<i>n</i>	%***
Норма	8	15,1	7	87,5	3	42,9
Дезорганизация роста	26	49,1	24	92,3	15	62,5
Комбинированные дефекты	18	34	18	100	13	72,2
Изолированные дефекты	1	1,9	1	100	1	100
Всего	53	100	50	94,3	32	64

\* Доля общего числа образцов, которым проводилось морфологическое исследование.

\*\* Доля каждой морфологической категории с нормальным кариотипом.

\*\*\* Доля каждой морфологической категории с патологическим кариотипом.

Маловероятно, что материнские факторы, такие как АФА, тромбофилические расстройства, эндокринные факторы или структурные аномалии матки, могут служить причиной возникновения пороков развития, наблюдаемых при эмбриоскопии. После исключения хромосомных нарушений эти пороки развития могут иметь разнородное происхождение. У плода или новорожденного врожденные пороки развития в основном объясняются менделевскими или мультифакторными нарушениями. Нет никаких оснований предполагать, что пороки развития эмбриона будут иметь другую этиологию. Недавние исследования, включающие молекулярные цитогенетические технологии, показали, что существует субмикроскопический генетический дисбаланс, затрагивающий гены, отвечающие за рост и морфогенез эмбриона. Он обнаруживается при спонтанных абортах с предположительно нормальным кариотипом<sup>50</sup>, у плодов с пороками развития<sup>51</sup>, а также у эмбрионов с выявленными при эмбриоскопии аномалиями развития<sup>52</sup>. Следовательно, мы готовы оспорить сложившееся мнение, согласно которому отсутствие генетических расстройств у зародыша, выявленное при рутинном лабораторном тестировании, является основанием для того, чтобы рассматривать материнские факторы негенетической природы в качестве причины рецидивирующего спонтанного невынашивания. Детальная морфологическая и цитогенетическая оценка ранней гибели эмбриона может сыграть роль в дальнейшей диагностике и лечении ПНБ.

При рецидивирующих спонтанных абортах современные протоколы исследований часто не позволяют установить окончательный диагноз, потому что они предполагают оценку преимущественно материнских факторов. Используемые в настоящее время протоколы лечения могут быть неэффективными в том случае, если причиной потери беременности являются хромосомные аномалии или пороки развития эмбриона. Тем не менее будущие исследования могут показать высокую эффективность такой тактики, если среди пациентов с рецидивирующими выкидышами выделить ограниченную подгруппу с морфологически и цитогенетически нормальными беременностями.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Благодарю замечательного эмбриопатолога и учителя, который познакомил меня с эмбриопатологией, доктора Д.К. Калоусека (*Kalousek D.K.*).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., Lockshin M.D. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop // *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42. P. 1309–1311.
2. Rai R.S., Regan L., Clifford K., Pickering W. et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: Results of a comprehensive screening approach // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. P. 2001–2005.
3. Rai R., Backos M., Elgaddal S., Shlebak A. et al. Factor V. Leiden and recurrent miscarriage — prospective outcome of untreated pregnancy // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 442–445.
4. Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.A., Sammel M.D. et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 558–563.

5. Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C., Bontis J.N. et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results // *Hum. Reprod. Update*. 2001. Vol. 7. P. 161–174.
6. Salim R., Regan L., Woelfer B., Backos M. et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage // *Hum. Reprod*. 2003. Vol. 18. P. 162–166.
7. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A metaanalysis of controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1989. Vol. 96. P. 275–280.
8. De Braekeleer M., Dao T.N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses // *Hum. Reprod*. 1990. Vol. 5. P. 519–528.
9. Franssen M.T.M., Korevaar J.C., Leschot N.J., Bossuyt P.M.M. et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Case-control study // *BMJ*. 2005. Vol. 331. P. 137–139.
10. Clifford K., Rai R., Watson H., Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases // *Hum. Reprod*. 1994. Vol. 9. P. 1328–1332.
11. Stephenson M.D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples // *Fertil. Steril*. 1996. Vol. 66. P. 24–29.
12. Kalousek D.K. Anatomical and chromosomal abnormalities in specimens of early spontaneous abortions: Seven years experience // *Birth Defects*. 1987. Vol. 23. P. 153–68.
13. Philipp T., Kalousek D.K. Generalized abnormal embryonic development in missed abortion: Embryoscopic and cytogenetic findings // *Am. J. Med. Genet*. 2002. Vol. 111. P. 41–47.
14. Philipp T., Philipp K., Reiner A., Beer F. et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies // *Hum. Reprod*. 2003. Vol. 18. P. 1724–1732.
15. Shiota K. Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses // *Congenital Anomalies*. 1991. Vol. 31. P. 67–80.
16. Moore K.L. *The Developing Human — Clinically Orientated Embryology*. 5th ed. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 1993.
17. Philipp T. *Atlas der Embryologie. Embryoskopische Aufnahmen der normalen und abnormen Embryonalentwicklung*. Wien : Facultas Verlag, 2004.
18. Wolf G.C., Horger E.O. Indication for examination of spontaneous abortion specimens: A reassessment // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1995. Vol. 5. P. 1364–1367.
19. Philipp T., Kalousek D.K. Neural tube defects in missed abortions — embryoscopic and cytogenetic findings // *Am. J. Med. Genet*. 2002. Vol. 107. P. 52–57.
20. Bell K.A., Van Deerlin P.G., Haddad B.R. et al. Cytogenetic diagnosis of «normal 46,XX» karyotypes in spontaneous abortions frequently may be misleading // *Fertil. Steril*. 1999. Vol. 71. P. 334–341.
21. Ferro J., Martinez M.C., Lara C. et al. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions // *Fertil. Steril*. 2003. Vol. 80. P. 1260–1264.
22. Philipp T., Feichtinger W., Van Allen M. et al. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization (IVF): A preliminary report of 23 cases // *Fertil. Steril*. 2004. Vol. 82. P. 1337–1342.
23. Poland B.J., Miller J.R., Harris M. et al. Spontaneous abortion: A study of 1961 women and their conceptuses // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1981. Vol. 102, suppl. P. 5–32.
24. McFadden D.E., Kalousek D.K. Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos // *Am. J. Med. Genet*. 1989. Vol. 32. P. 356–358.
25. Bell J.E., Gosden C.M. Central nervous system abnormalities—contrasting patterns in early and late pregnancy // *Clin. Genet*. 1978. Vol. 13. P. 387–396.
26. Coerdts W., Miller K., Holzgreve W., Rauskolb R. et al. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 1997. Vol. 10. P. 410–415.
27. Creasy M.R., Alberman E.D. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions // *J. Med. Genet*. 1976. Vol. 13. P. 9–16.

28. Philipp T., Grillenberger K., Separovic E.R., Philipp K. et al. Effects of triploidy on early human development // *Prenatal Diagn.* 2004. Vol. 242. P. 276–281.
29. Canki N., Warburton D., Byrne J. Morphological characteristics of monosomy X in spontaneous abortions // *Ann. Genet.* 1988. Vol. 31. P. 4–13.
30. Patten B.M. Overgrowth of the neural tube in young human embryos // *Anat. Rec.* 1952. Vol. 113. P. 381–393.
31. Shaw A. The myth of gastroschisis // *J. Pediatr. Surg.* 1975. Vol. 10. P. 235–244.
32. De Vries P.A. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele // *J. Pediatr. Surg.* 1980. Vol. 15. P. 245–251.
33. Hoyme H., Higginbottom M.C., Jones K.L. The vascular pathogenesis of gastrochisis: Intra-uterine interruption of the omphalomesenteric artery // *J. Pediatr.* 1981. Vol. 98. P. 228–231.
34. Ramsing M., Duda V., Mehraïn Y. et al. Hand malformations in the aborted embryo: An informative source of genetic information // *Birth Defects.* 1996. Vol. 30. P. 79–94.
35. Dimmick J.E., Kalousek D.K. *Developmental Pathology of the Embryo and Fetus.* Philadelphia, PA : J.B. Lippincott, 1992.
36. Birch-Jensen A. *Congenital Deformities of Upper Extremities.* Copenhagen : Enjar Munksgaard, 1949.
37. Golden C.M., Ryan L.M., Holmes L.B. Chorionic villus sampling: A distinctive teratogenic effect on fingers // *Birth Defects Res.* 2003. Vol. 67. P. 557–562.
38. Philipp T., Separovic E.R., Philipp K. et al. Transcervical fetoscopic diagnosis of structural defects in four first trimester monochorionic twin intrauterine deaths // *Prenatal Diagn.* 2003. Vol. 12. P. 964–969.
39. Napolitani F.D., Schreiber I. The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of two cases // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1960. Vol. 82. P. 708–711.
40. Evans M.I. Amniotic bands // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 10. P. 307–308.
41. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. Associated constricting fetal anomalies or fetal death // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1965. Vol. 91. P. 65–75.
42. Kalousek D.K., Bamforth S. Amnion rupture sequence in previable fetuses // *Am. J. Med. Genet.* 1988. Vol. 3. P. 63–73.
43. Hong C.Y., Simon M.A. Amniotic bands knotted about umbilical cord. A rare cause of fetal death // *Obstet. Gynecol.* 1963. Vol. 222. P. 667–670.
44. Philipp T., Kalousek D.K. Amnion rupture sequence in a first trimester missed abortion // *Prenatal Diagn.* 2001. Vol. 21. P. 835–838.
45. Ossipoff V., Hall B.D. Etiologic factors in the amniotic band syndrome. A study of 24 patients // *Birth Defects.* 1977. Vol. 13. P. 117–132.
46. Firth H.V., Boyd P.A., Chamberlain P., Mackenzie I.Z. et al. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56–66 days gestation // *Lancet.* 1991. Vol. 337. P. 762–763.
47. Young I.D., Lindenbaum R.H., Thompsen E.M., Pemburg M.E. Amniotic bands in connective tissue disorders // *Arch. Dis. Child.* 1985. Vol. 60. P. 1061–1063.
48. Warburton D., Kline J., Stein Z. et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.* 1987. Vol. 41. P. 465–483.
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guideline No. 17. *The Management of Recurrent Miscarriage.* London : RCOG, 2003.
50. Schaeffer A.J., Chung J., Heretis K., Wong A. et al. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74. P. 1168–1174.
51. Le Caignec C., Boceno M., Saugier-Verber P., Jacquemont S. et al. Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridisation in fetuses with multiple malformations // *J. Med. Genet.* 2005. Vol. 42. P. 121–128.
52. Rajcan-Separovic E., Qiao Y., Tyson C., Harvard C. et al. Genomic changes detected by array CGH in human embryos with developmental defects // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 16. N 2. P. 125–134.

## **УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА**

---

Акхила Васудева, Пратап Кумар

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ультразвуковое сканирование на ранних сроках беременности в настоящее время является неотъемлемой частью антенатального наблюдения. Отсутствие патологических изменений, по данным УЗИ, у пациенток с ПНБ на ранних сроках гестации обнадеживает. В то же время отклонения при исследовании могут быть прогностическими факторами неразвивающейся беременности, свидетельствовать о наличии структурных или хромосомных мальформаций, частота которых у данной группы женщин выше, чем в общей популяции, или быть маркером высокого риска неблагоприятного исхода беременности. Чаще всего используются линейный или секторный (3–5 МГц при абдоминальном исследовании) и трансвагинальные (5–10 МГц) датчики. При УЗИ в I триместре трансвагинальное исследование необходимо проводить до срока гестации 10 нед, затем в основном используются трансабдоминальные датчики. Однако трансвагинальный доступ является дополнением к абдоминальному и позволяет провести полную анатомическую оценку.

Использование современных ультразвуковых аппаратов позволяет ограничить развитие местной гипертермии в области исследования лишь незначительным повышением температуры, как правило, не превышающим 1 °С. Маловероятно, что ультразвук в режиме обычной серой шкалы оказывает какое-либо неблагоприятное воздействие на эмбриогенез в I триместре беременности<sup>1</sup>. Несмотря на то что риск влияния доплерографии на эмбрион не исключен, на сегодняшний день имеется мало доказательств ее тератогенного эффекта при минимальном использовании.

### **УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРИЗНАКИ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ**

Знание ультразвуковых признаков нормального развития эмбриона и плода имеет важное значение при УЗИ в I триместре. Основные цели УЗИ на этом сроке — определить, локализуется ли беременность в полости матки, оценить количество эмбрионов/плодов, исключить наличие замершей беременности/пузырного заноса, оценить срок гестации по размеру плодного яйца и КТР, провести скрининг анеуплоидии и исключить структурные аномалии. Также важно исключить аномалии развития и миому матки (при ее наличии — дать

характеристику миоматозных узлов и уточнить локализацию), а также изменения придатков матки. При многоплодной беременности первостепенное значение имеет оценка хориальности/плацентации.

### БЕРЕМЕННОСТЬ 4-5 НЕД

Плодное яйцо может быть визуализировано при УЗИ через 4,4–4,6 нед после последней менструации, когда оно имеет размер 2–4 мм. Признаки интрадецидуального или двойного децидуального мешка являются специфическими для беременности, локализованной в полости матки, и исключают вероятность наличия внематочной беременности<sup>1</sup>. Сывороточный уровень  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ), при котором плодное яйцо должно визуализироваться в полости матки, при использовании современных вагинальных датчиков с высоким разрешением называется **дискриминационной зоной**. Обычно она составляет 1000–2000 МЕ/л. Если уровень  $\beta$ -ХГЧ находится выше дискриминационной зоны, отсутствие плодного яйца в полости матки значительно повышает вероятность внематочной беременности. Если же уровень  $\beta$ -ХГЧ ниже этих значений, установить точную локализацию беременности затруднительно, поэтому необходимо исследовать динамику роста уровня  $\beta$ -ХГЧ для уточнения локализации/жизнеспособности беременности. При рецидивирующих случаях потери биохимической беременности использование УЗИ не является показательным, так как при низких уровнях  $\beta$ -ХГЧ доказать наличие беременности с помощью УЗИ очень трудно.

Желточный мешок является кольцевидной структурой, расположенной между хорионом и амнионом. **Первая визуализация желточного мешка** возможна на 5-й неделе от начала последней менструации. Эмбрион в этот период имеет размеры 2–3 мм и выглядит как линейная структура, прикрепляющаяся к желточному мешку и расположенная близко к стенке матки. Несмотря на то что сердечная деятельность плода на этом сроке уже может визуализироваться, **частота сердечных сокращений менее 100 в минуту не является предиктором** неблагоприятного прогноза, поэтому необходимо сканирование в динамике<sup>2</sup>.

### БЕРЕМЕННОСТЬ 6 НЕД

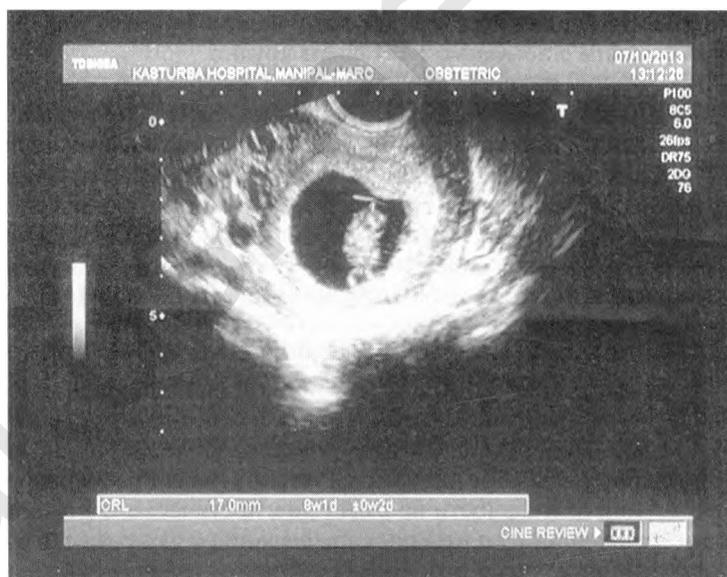
На этом сроке беременности при УЗИ эмбрион выглядит как недифференцированная структура, за исключением наличия сердцебиения. Средняя частота сердечных сокращений составляет 130 в минуту, сердцебиение можно визуализировать при исследовании в М-режиме. Если эмбрион имеет размеры менее 4 мм, отсутствие сердечной деятельности не имеет диагностического значения. После визуализации сердцебиений у плода риск прерывания беременности снижается, так как в большинстве случаев потеря беременности связана с анэмбрионией. К концу 6-й недели эмбрион визуализируется отдельно от желточного мешка. После появления сердечной деятельности у эмбриона следующая анатомическая структура, которая становится доступной для визуализации, — это нервная трубка. При УЗИ она выглядит как гипозохогенная продольная структура, проходящая по всей длине эмбриона, визуализируется в виде двух параллельных линий<sup>2</sup>.

### БЕРЕМЕННОСТЬ 7-9 НЕД

Отдельно визуализируются голова и туловище. В проекции головы определяется кистозная структура, расположенная внутри черепа эмбриона, она соответствует IV желудочку (ромбовидный мозг)<sup>2</sup>. У некоторых эмбрионов на этом

сроке могут определяться полушария головного мозга. Начальные признаки физиологического грыжевого выпячивания средней кишки могут выявляться как экзогенный участок в месте прикрепления пуповины к передней брюшной стенке.

На 8-й неделе (рис. 12.1) визуализируются сосудистые сплетения головного мозга, отмечается рост полушарий головного мозга, которые развиваются в форме полумесяца, покрывающего крышу IV желудочка. Определяется широкий III желудочек (промежуточный мозг). На этом сроке гестации впервые может визуализироваться желудок в виде небольшой гипоэхогенной области в левой части верхних отделов живота. Он должен выявляться у всех эмбрионов на 11-й неделе<sup>2</sup>. К концу 8-й недели можно определить предсердную и желудочковую стенки сердца, совершающие возвратно-поступательные движения. При этом размеры предсердной части превышают размеры желудочковой. Четкая идентификация содержимого грудной и брюшной полостей возможна на 9-й неделе. Полушария головного мозга должны визуализироваться у всех эмбрионов на 9-й неделе беременности. На 9-й неделе беременности размеры боковых желудочков быстро увеличиваются, происходит сужение III желудочка. Позвоночник по-прежнему характеризуется визуализацией двух экзогенных параллельных линий. Физиологическое грыжевое выпячивание средней кишки определяется как большое гиперэхогенное образование. На этом сроке беременности может появиться возможность выявления длинных костей, кистей и стоп.



**Рис. 12.1.** Трансвагинальное ультразвуковое исследование в 8 нед беременности: видны эмбрион и желточный мешок

Сканирование в целях выявления ранних аномалий развития проводят на сроке гестации 10–14 нед. Это сканирование должно выполняться с использованием системного подхода для изучения анатомии плода аналогично сканированию во II триместре. Целью исследования является получение изображения поперечного сечения головы для визуализации окостенения костей черепа, выявления М-эха и определения сосудистых сплетений желудочков мозга (рис. 12.2). В срединной сагитальной проекции лица видны носовые

кости, орбиты и нормальный профиль лицевого скелета. Сагиттальная проекция позвоночника позволяет визуализировать интактную кожу спины, а также позвоночник в поперечной и продольной плоскостях от шеи до крестца. Поперечная проекция грудной клетки позволяет получить 4-камерный срез сердца с нормальной осью и срез трех сосудов (рис. 12.3, 12.4). Поперечная



Рис. 12.2. Развитие сосудистых сплетений на 12-й неделе гестации с типичным признаком «бабочки»



Рис. 12.3. 4-камерный срез сердца у плода в 12 нед гестации

и сагиттальная проекции туловища и конечностей необходимы для визуализации желудка в левом верхнем квадранте брюшной полости, почек (рис. 12.5), мочевого пузыря (рис. 12.6), места прикрепления пуповины к передней брюшной стенке, всех длинных костей, кистей (рис. 12.7) и стоп.



Рис. 12.4. Срез трех сосудов у плода в 12 нед гестации



Рис. 12.5. Визуализация почек у плода в 11 нед гестации



Рис. 12.6. Мочевой пузырь у плода в 11 нед гестации



Рис. 12.7. Открытая кисть с визуализацией всех пяти пальцев у плода в 11 нед гестации

## ДИАГНОСТИКА СПОНТАННОГО АБОРТА/НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СКАНИРОВАНИИ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Критерии диагностики неразвивающейся беременности и спонтанного аборта при УЗИ постоянно подвергаются обсуждению<sup>3</sup>. Британский королевский колледж акушерства и гинекологии (RCOG)<sup>4</sup> пересмотрел рекомендуемые ультразвуковые критерии, используемые для определения неразвивающейся беременности: 1) средний диаметр плодного яйца — 25 мм (без визуализации желточного мешка) или наличие эмбриона, имеющего КТР 7 мм (при отсутствии определения сердцебиения); 2) трансвагинальное УЗИ следует проводить во всех случаях в целях диагностики неразвивающейся беременности; 3) в случае минимальных сомнений в достоверности диагноза и/или если женщина настаивает на повторном сканировании необходим промежуток времени не менее 1 нед от предыдущего исследования, прежде чем предпринимать медикаментозные или хирургические методы прерывания беременности. Отсутствие увеличения размеров плодного яйца или величины КТР являются достоверными признаками неразвивающейся беременности при отсутствии эмбриональных структур во время повторного сканирования.

Рутинное использование трансвагинального УЗИ привело к улучшению тактики ведения потерь беременности на ранних сроках<sup>3,5,6</sup>. После диагностики неразвивающейся беременности определенную долю пациенток (до 70%) отбирают для использования выжидательной тактики<sup>5</sup>. Оставшимся пациенткам проводят прерывание беременности медикаментозным или хирургическим путем. Однако медикаментозное прерывание беременности исключает возможность генетического исследования эмбриона при ПНБ\*. **Диагноз полного аборта**, как правило, устанавливается при толщине эндометрия менее 15 мм и отсутствии признаков остатков продуктов зачатия. Трансвагинальное УЗИ является чувствительным методом обнаружения остатков трофобластических тканей. Кровоток в межворсинчатом пространстве, определяемый при доплеровском исследовании у пациенток с неразвивающейся беременностью, позволяет прогнозировать высокую вероятность полного выкидыша при выжидательной тактике. Успех при этом колеблется между 80 и 96% в течение 2 нед у пациенток с неполным абортом, 59–62% — при замершей беременности и 52% — при анэмбрионии<sup>5</sup>. В связи с этим, как правило, решение об удалении продуктов зачатия принимается через 2 нед после прекращения развития беременности.

Выжидательная тактика с использованием ультразвукового контроля позволяет значительно сократить количество выскабливаний полости матки в случае, если необходимости в генетическом тестировании abortивного материала нет. При отсутствии предшествующего УЗИ, документально подтверждающего наличие беременности в полости матки, женщин с признаками полного аборта при УЗИ ведут как пациенток с беременностью неустановленной локализации. Этой группе пациенток необходим контроль уровня  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови для подтверждения завершения беременности. Главное — не пропустить внематочной беременности<sup>3</sup>.

\* Вот почему этот «щадящий» аборт при доказанной (см. выше) необходимости генетического исследования следует выполнять после эмбриоскопии. Только она гарантирует забор клеток эмбриона без примеси материнских. — *Примеч. ред.*

## ЗНАЧЕНИЕ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СУБХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ

Считается, что **кровянистые выделения из влагалища на самых ранних сроках беременности не связаны ни с кратковременными, ни с отсроченными последствиями**. И наоборот, вагинальное кровотечение в 7–12 нед гестации, даже при наличии сердцебиения у эмбриона, не только сопровождается прерыванием беременности в 5–10% случаев до 14 нед гестации, но и сочетается с неблагоприятными отдаленными исходами<sup>5</sup>. Частота возникновения гематомы в полости матки в I триместре беременности составляет около 3,1%. Наличие ретроплацентарной гематомы (особенно ниже места прикрепления пуповины) достоверно коррелирует с увеличением риска неблагоприятных исходов беременности, таких как спонтанный аборт, гестационная артериальная гипертензия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, ЗРП, дистресс-синдром плода, наличие примеси мекония в околоплодных водах, оперативное родоразрешение, необходимость оказания реанимационной помощи новорожденному, а также перинатальная заболеваемость/смертность<sup>7</sup>. Наличие гематомы может быть связано с хронической воспалительной реакцией в децидуальной оболочке, что приводит к инициации сократительной деятельности миометрия и экспульсии плодного яйца.

Возникновение гематомы может быть первым признаком неполноценной плацентации и связано с развитием оксидантного стресса, который может нарушить последующее развитие плаценты и околоплодных оболочек.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ НА ОСНОВАНИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПАРАМЕТРОВ

### ПЛОДНОЕ ЯЙЦО

После подтверждения наличия плодного яйца с помощью УЗИ риск последующей потери беременности в эмбриональном периоде составляет около 11%. Размеры плодного яйца, отстающие от предполагаемого срока беременности, замедление темпов роста плодного яйца (<1 мм/сут) могут быть прогностическими факторами неблагоприятного исхода беременности даже при наличии сердцебиения у эмбриона<sup>5</sup>. **Отставание размеров плодного яйца** от должных для данного срока беременности (до 9 нед гестации) может быть признаком хромосомных аномалий, таких как триплоидии или трисомии<sup>16</sup>.

### КОПЧИКО-ТЕМЕННОЙ РАЗМЕР

Если эмбрион имеет длину менее 5 мм, риск нежизнеспособной в последующем беременности составляет 7,2%. Коэффициент риска потери беременности уменьшается от 3,3% для эмбрионов длиной 6–10 мм до 0,5% при длине более 10 мм. Величина КТР меньше ожидаемого для данного срока беременности сочетается с повышенным риском потери беременности, анеуплоидией, антенатальной гибелью плода и неблагоприятными исходами беременности, включая ЗРП<sup>5,8,9</sup>.

## ЖЕЛТОЧНЫЙ МЕШОК

Прогностическое значение измерения размеров вторичного желточного мешка в определении исхода беременности на ранних сроках ограничено. Большинство беременностей, которые оканчиваются спонтанным абортom на 3-м месяце гестации, имеют нормальные размеры при измерении желточного мешка при первом УЗИ до 8 нед гестации. Персистенция желточного мешка в плодном яйце обнаруживается даже после гибели эмбриона. В связи с этим изменение размеров вторичного желточного мешка и другие проявления патологически протекающей беременности (УЗИ), вероятно, являются следствием нарушения развития эмбриона или его гибели, а не причиной нарушения развития беременности на ранних сроках<sup>5</sup>.

## СЕРДЕЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЭМБРИОНА

Сердечная деятельность эмбриона является наиболее ранним доказательством прогрессирования беременности. Наличие сердцебиения можно определить при трансвагинальном УЗИ матки уже на 36-й день после последней менструации. На протяжении периода с 5-й по 9-ю неделю гестации отмечается быстрое увеличение средней частоты сердечных сокращений от 110 до 175 в минуту. Затем частота сердечных сокращений постепенно снижается до 160–170 в минуту. Патологический паттерн частоты сердечных сокращений плода и/или брадикардия коррелируют с риском последующей гибели эмбриона. В частности однократное выявление патологического замедления частоты сердечных сокращений не всегда является признаком последующей гибели эмбриона, однако **постоянное снижение сердечной деятельности эмбриона** неизбежно сопровождается потерей беременности в последующем<sup>5</sup>.

## ДРУГИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ

В качестве ультразвуковых маркеров повышенного риска потери беременности на ранних сроках также были предложены патологическая форма плодного яйца и увеличение эхогенности/толщины плаценты<sup>5</sup>.

## СКРИНИНГ АНЕУПЛОИДИИ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ СКАНИРОВАНИИ В 11–14 НЕД БЕРЕМЕННОСТИ

Наиболее эффективным скрининговым тестом для выявления синдрома Дауна (и других анеуплоидий) является комбинированный скрининговый тест, проводимый между 11-й и 14-й неделями беременности<sup>10</sup>, который обеспечивает высокую частоту выявления данной аномалии (80–90%). Этот тест включает измерение толщины воротникового пространства и определение в сыворотке крови уровней свободного  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А. Толщина воротникового пространства в настоящее время является одним из наиболее точных ультразвуковых скрининговых маркеров синдрома Дауна. Если результаты скрининга являются промежуточными, существуют другие ультразвуковые маркеры, которые используются для уточнения вероятности наличия синдрома Дауна, например, измерение носовых костей, доплерография кровотока в венозном протоке, наличие трикуспидальной регургитации и др. Широкое применение УЗИ для скрининга анеуплоидии в 11–14 нед беременности улучшило наше понимание анатомии и физиологии плода.

## ВЫЯВЛЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ АНОМАЛИЙ ЭМБРИОНА ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ СКАНИРОВАНИИ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

У женщин с ПНБ структурные аномалии плода и анеуплоидии встречаются чаще, чем в общей популяции. Многие пороки развития могут быть выявлены при ультразвуковом сканировании на ранних сроках беременности, однако не все они сопровождаются развитием ПНБ. Некоторые пороки развития плода не совместимы с жизнью. При гибели эмбриона в I триместре беременности у пациентки диагностируется замершая беременность. Если гибель плода возникает позже, это считается гибелью плода во II триместре беременности. Другие аномалии совместимы с внутриутробным развитием, но не с жизнью после рождения, поэтому в таком случае происходит мертворождение, если до рождения не проводятся никакие вмешательства (к таким аномалиям относятся, например, анэнцефалия или агенезия почек). Остальные пороки совместимы с жизнью, но приводят к тяжелой инвалидизации (например, открытому менингомиелоцеле). В такой ситуации пациентка может выбрать прерывание беременности. В связи с этим целью скрининга является раннее выявление потенциальных врожденных пороков. Большинство (80%) наиболее распространенных мальформаций плода развивается до 12 нед беременности. Достижения ультразвуковой техники и улучшение разрешающей способности оборудования для трансвагинального УЗИ позволяют проводить подробное исследование анатомии плода до принятого классического срока в середине II триместра беременности<sup>11</sup>. Однако частота обнаружения аномалий широко варьирует в различных исследованиях — от 26 до 70%<sup>11–15</sup>. Существует несколько ограничений, препятствующих выявлению врожденных пороков развития при УЗИ в I триместре беременности. Разрешающая способность ультразвукового оборудования составляет около 1 мм, поэтому малые размеры анатомических структур эмбриона являются ключевым ограничивающим фактором до 12 нед гестации. Кроме того, большинство аномалий плода развивается в конце органогенеза в различные периоды времени, и многие пороки не определяются до окончания I триместра, например, агенезия мозолистого тела. Некоторые пороки развития имеют сонографические особенности, отличающиеся от тех, которые обычно встречаются при рутинном УЗИ в середине II триместра беременности (например, анэнцефалия). Напротив, особенности нормального развития эмбриона, такие как грыжевое выпячивание средней кишки, имеют сходство с патологическими признаками (омфалоцеле), поэтому подтверждение точного срока гестации имеет решающее значение для ранней диагностики.

Некоторые мальформации, такие как анэнцефалия, можно обнаружить практически всегда, а некоторые не удастся выявить ни при каких условиях, например, микроцефалию. Существуют также нарушения, которые можно обнаружить в зависимости от ряда факторов. Во-первых, это цели сканирования, а следовательно, и время, выделенное для исследования плода, опыт врача ультразвуковой диагностики и качество используемого оборудования. Во-вторых, наличие легко определяемых маркеров пороков развития. В-третьих, развитие фенотипических проявлений данной аномалии в зависимости от срока гестации.

Подробное описание всех аномалий, которые могут быть выявлены, выходит за рамки данной главы. С их полным обзором читатель может ознакомиться в дополнительной литературе. Тем не менее возможно сканирование нескольких систем и органов. Сканирование в I триместре беременности позволяет выявить дефекты черепа (например, анэнцефалию) (рис. 12.8) и головного мозга (например, голопроэнцефалию<sup>16</sup>), позвоночника<sup>17, 18</sup>, лица и нёба, сердца<sup>19, 20</sup>; врожденную диафрагмальную грыжу; дефекты передней брюшной стенки; кисты мочевого пузыря, почек, холедоха, печени и салника; мальформации аноректальной области; атрезию кишечника; дисплазии скелета<sup>21</sup>: кифосколиоз; кистозную гигрому и водянку плода (рис. 12.9).



Рис. 12.8. Признак Микки-Мауса при анэнцефалии у плода в 13 нед беременности

При обнаружении порока развития пациентке очень трудно принять решение о дальнейшей судьбе беременности. В случае наличия у женщины ПНБ проблема усугубляется, так как эта беременность может быть первой, которая оказалась жизнеспособной к моменту первого УЗИ. Эта беременность может быть и последним шансом получить живого ребенка.

## ДОСТИЖЕНИЯ В ГЕНЕТИКЕ

В большинстве случаев, когда при УЗИ выявляются пороки развития, по данным дифференцированного окрашивания хромосом эмбрион имеет нормальный кариотип. Тем не менее достижения генетических методов исследования позволяют ввести в практическую деятельность методы с высокой разрешающей способностью, которые помогают диагностировать дополнительные генетические аномалии, что даст возможность объяснить патологические признаки при УЗИ. СГГ позволяет обнаружить ВКК с разрешением менее 1 Кб (см. главу 3). СГГ в пренатальной диагностике в сочетании с хромосомным анализом позволяет дополнительно выявить до 3,6%



Рис. 12.9. Водянка эмбриона в 9 нед гестации: признак морфологических нарушений на этом сроке беременности

клинически значимых дисбалансов генома при нормальном кариотипе вне зависимости от показаний к его использованию<sup>22–25</sup>. Частота обнаружения увеличивается до 5,2%, если у беременной при УЗИ выявляются структурные мальформации. СГГ на микрочипах является эффективным инструментом обнаружения субмикроскопических ВКК и выявления кандидатных генов, предрасполагающих к потере беременности при эуплоидном наборе хромосом<sup>26</sup>. СГГ на микрочипах можно проводить без культивирования клеток. Результат исследования при этом получают быстрее, и он не зависит от процесса культивирования, контаминации образца клетками матери и плохой морфологии хромосом, что может исказить результаты при обычном кариотипировании. Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) и Общество медицины матери и плода (SMFM) в своем недавнем обзоре (№ 581, декабрь 2013 г.) рекомендуют использовать СГГ на микрочипах в качестве предпочтительной методики пренатальной диагностики при наличии структурных пороков развития плода, выявленных при УЗИ. В частности СГГ является предпочтительным диагностическим методом при гибели плода/мертворождении, так как позволяет получить результаты с повышенной вероятностью обнаружения причины пороков развития. Тем не менее в обзоре не рекомендуется СГГ при потере беременности в I или во II триместре беременности, так как на сегодняшний день данных о клинической значимости этого метода недостаточно.

## ВЫВОДЫ

В этой главе обобщается роль УЗИ в I триместре при диагностике и прогнозировании исхода беременности.

Определение нормальной анатомии плода в I триместре беременности в сочетании с низким риском анеупloidии при биохимическом скрининге дает пациенткам уверенность и снижает их уровень волнения. Раннее выявление летальных или тяжелых структурных пороков развития позволяет принять своевременное решение о прерывании беременности или направлении женщины в специализированный перинатальный центр в целях координации оказания медицинской помощи с участием необходимых специалистов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Callen P.W. The obstetric ultrasound examination // *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* / ed. P.W. Callen. Philadelphia : Saunders; Elsevier, 2008. P. 3–25.
2. Donnelly J.C., Malone F.D. Early fetal anatomical sonography // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 26. P. 561–573.
3. Bourne T., Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage? // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1091–1096.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss. Green-Top Guideline, No. 25. October 2006. URL: <http://www.rcog.org.uk>.
5. Jauniaux E., Johns J., Burton G.J. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 25. P. 613–624.
6. Luise C., Jermy K., May C. et al. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: Observational study // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 873–875.
7. Sándor N., Melissa B., Joanne S. et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. P. 94–100.
8. Pedersen N.G., Sperling L., Wojdemann K.R. et al. First trimester growth restriction and uterine artery blood flow in the second trimester as predictors of adverse pregnancy outcome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 168. P. 20–25.
9. Mukri F., Bourne T., Bottomley C. et al. Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage // *BJOG.* 2008. Vol. 115. P. 1273–1278.
10. Malone F.D. First trimester screening for aneuploidy // *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* / ed. P.W. Callen. Philadelphia : Saunders; Elsevier, 2008. P. 60–69.
11. Weisz B. Early detection of fetal structural abnormalities // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. Vol. 10. P. 541–553.
12. Novotná M., Hašík L., Svabík K. et al. Detection of fetal major structural anomalies at the 11–14 ultrasound scan in an unselected population // *Ceska Gynekol.* 2012. Vol. 77. P. 330–335.
13. Pilalis A., Basagiannis C., Eleftheriades M. et al. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25. P. 1814–1817.
14. Jakobsen T.R., Sogaard K., Tabor A. Implications of a first trimester Down syndrome screening program on timing of malformation detection // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011. Vol. 90. P. 728–736.
15. Dane B., Dane C., Sivri D. et al. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11–14 weeks // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007. Vol. 86. P. 666–670.
16. Sepulveda W., Dezerega V., Be C. First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: Value of the «butterfly» sign // *J. Ultrasound Med.* 2004. Vol. 23. P. 761–765.
17. Syngelaki A., Chelemen T., Dagklis T. et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks // *Prenatal Diagn.* 2011. Vol. 31. P. 90–102.

18. Peker N., Yeniel A.O., Ergenoglu M. et al. Combination of intracranial translucency and 3D sonography in the first trimester diagnosis of neural tube defects: Case report and review of literature // *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84. P. 65–67.
19. Borrell A., Grande M., Bennasar M. et al. First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 51–57.
20. Huggon I.C., Ghi T., Cook A.C. et al. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 20. P. 22–29.
21. Vimercati A., Panzarino M., Totaro I. et al. Increased nuchal translucency and short femur length as possible early signs of osteogenesis imperfecta type III // *J. Prenatal Med.* 2013. Vol. 7. P. 5–8.
22. Evangelidou P., Alexandrou A., Moutafi M. et al. Implementation of high resolution whole genome array CGH in the prenatal clinical setting: Advantages, challenges, and review of the literature // *Biomed. Res. Int.* 2013. Article ID 346762. doi: 10.1155/2013/346762. Epub 2013 March 4.
23. Fiorentino F., Caiazzo F., Napolitano S. et al. Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: A prospective study on over 1000 consecutive clinical cases // *Prenatal Diagn.* 2011. Vol. 31. P. 1270–1282.
24. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 2175–2184.
25. Hillman S.C., Pretlove S., Coomarasamy A. et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: A systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 37. P. 6–14.
26. Viaggi C.D., Cavani S., Malacarne M. et al. First-trimester euploid miscarriages analysed by array-CGH // *J. Appl. Genet.* 2013. Vol. 54. P. 353–359.

## **ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Н. Плучино, П. Драгопулос, Дж. М. Венгер,  
С. Луизи, М. Руссо, А. Р. Дженазани

### **ВВЕДЕНИЕ**

Сохранение беременности зависит от многих эндокринных компонентов, которые в конечном итоге обеспечивают успешный рост и развитие плода. Несмотря на то что у абсолютного большинства беременных эндокринных расстройств нет, у небольшого числа пациенток они приводят к развитию ПНБ. Установлено, что примерно 8–12% потерь беременности — результат воздействия эндокринных факторов. Для успешной имплантации и сохранения беременности необходим прогестерон, и нарушения, связанные с его недостаточной выработкой желтым телом, могут повлиять на исход беременности.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперпролактинемия и СПКЯ представляют собой примеры эндокринных расстройств, влияющих на беременность. Некоторые другие эндокринные нарушения, такие как заболевания щитовидной железы, гипопаратиреоз, неконтролируемый сахарный диабет, снижение овариального резерва, также могут стать причиной ПНБ. Ингибины и активины, нестероидные гликопротеины играют важную роль в физиологии репродукции и предложены в качестве маркеров, определяющих жизнеспособность плода.

### **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Прогестерон играет основную роль в сохранении беременности на ранних сроках. Он подготавливает эндометрий к имплантации бластоцисты и контролирует развитие эндометрия. Преовуляторное повышение секреции 17 $\beta$ -эстрадиола приводит к пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток эндометрия. Это сопровождается выработкой прогестерона, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку стромальных клеток<sup>1</sup>. Прогестерон воздействует на эндометрий через специфические рецепторы, экспрессия которых контролируется эстрогенами. Прогестерон, вызывающий *down*-регуляцию эстрогеновых рецепторов, приводит к уменьшению экспрессии как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов<sup>2</sup>. В лютеиновой фазе менструального цикла желтое тело является единственным источником прогестерона. На ранних этапах беременности желтое тело продолжает выработку прогестерона до тех пор, пока эту функцию не возьмет на себя плацента. Циклическая секреция эстрогена

и прогестерона приводит к морфологическим и физиологическим изменениям эндометрия и готовит микроокружение эндометрия для имплантации эмбриона в период имплантационного окна [5–10 дней после резкого подъема уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ)] и в последующем обеспечивает сохранение беременности на ранних сроках. Если уровень прогестерона будет ниже нормы, существует вероятность того, что указанные изменения развиваться не будут. НЛФ связана со снижением выработки прогестерона желтым телом и последующим нарушением созревания эндометрия, что приводит к нарушению плацентации. НЛФ может быть обусловлена недоразвитием фолликула, снижением выработки прогестерона желтым телом и дисфункциональной реакцией эндометрия на нормальный уровень прогестерона. Существуют и другие причины возникновения НЛФ, к которым относятся стресс, физическая нагрузка, потеря массы тела, гиперпролактинемия, а также менструальные циклы в пубертатном периоде или перименопаузе<sup>3</sup>. Нарушения лютеиновой фазы могут выявляться в анамнезе у 35% женщин, страдающих ПНБ<sup>4</sup>. На сегодняшний день истинная роль НЛФ в формировании ПНБ остается спорной, поэтому показания к биопсии эндометрия возникают редко.

Тем не менее со снижением продукции прогестерона желтым телом, уменьшением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в фолликулярной фазе и снижением ответа эндометрия на прогестерон могут быть связаны другие патофизиологические механизмы лютеиновой фазы<sup>5,6</sup>. Методы, используемые для диагностики НЛФ, не являются общепринятыми. Развитие НЛФ крайне редко происходит при уровне прогестерона в сыворотке крови более 10 нг/мл в середине лютеиновой фазы, что подтверждается прицельной биопсией эндометрия<sup>7,8</sup>. Несоответствие эндометрия фазе менструального цикла устанавливают в том случае, если гистологические данные отстают от менструального цикла на 2 дня и более. Основываясь на последнем дне менструации, установление диагноза требует биопсии эндометрия как минимум в двух циклах. **Биопсия эндометрия с оценкой морфологических изменений должна предшествовать определению уровня прогестерона в сыворотке крови**, что связано с импульсным характером секреции прогестерона. Несмотря на то что снижение уровня прогестерона  $\leq 12$  нг/мл может свидетельствовать о повышенном риске спонтанного прерывания беременности<sup>9</sup>, уровень прогестерона в сыворотке крови может колебаться в 10 раз между импульсным максимумом и минимумом. Более важным является то, что морфологические изменения эндометрия лучше отображают кумулятивное влияние функции желтого тела в зависимости от фазы цикла<sup>10</sup>. Несмотря на указанное выше обоснование, в интерпретации результатов биопсии эндометрия отмечаются различия как у одного исследователя, так и между разными исследователями. Исходя из этого биопсию эндометрия в настоящее время проводят не так часто. Кроме того, многие женщины не желают отказываться от возможности наступления беременности в течение двух менструальных циклов в целях подготовки к биопсии.

Эпидемиологические исследования ПНБ поддерживают концепцию, что НЛФ на самом деле может быть этиологическим фактором данного состояния. Это подтверждается исследованиями, показывающими, что гормональная терапия, направленная на увеличение выработки прогестерона или его экзогенное введение, повышает шанс наступления беременности у женщин с ПНБ<sup>11</sup>. На рис. 13.1 представлены результаты метаанализа рандомизированных и квазирандомизированных исследований, проведенных к настоящему времени.

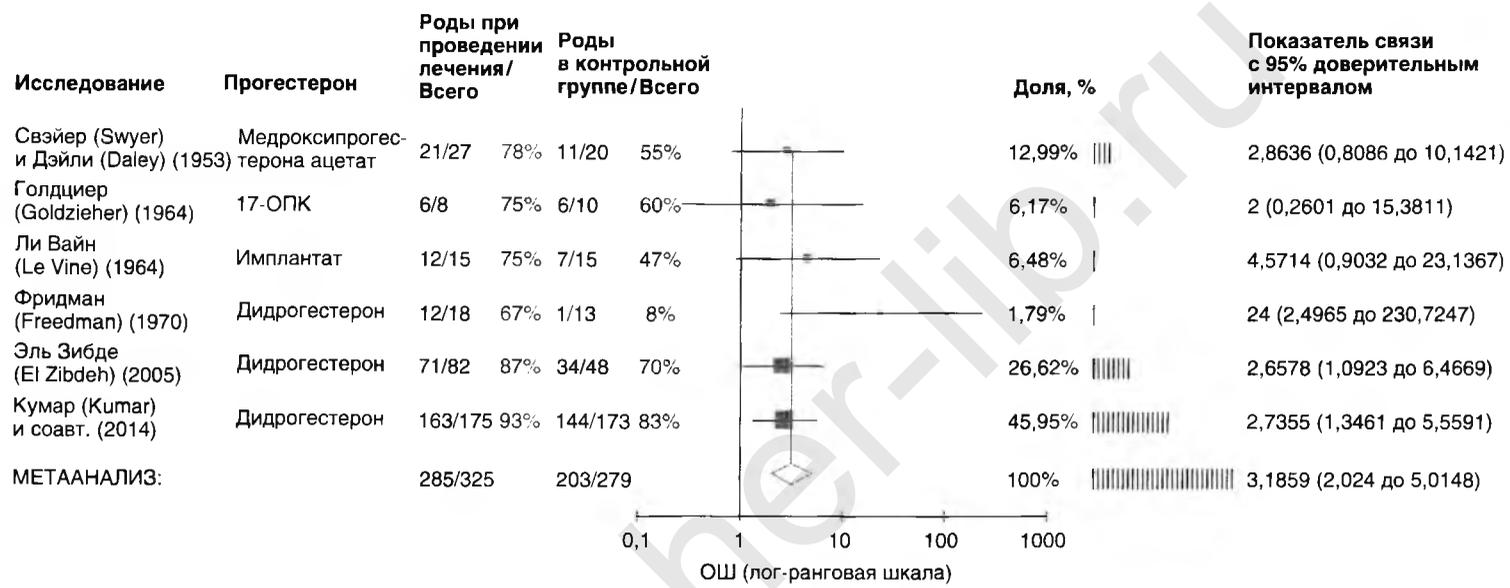


Рис. 13.1. Метаанализ терапии прогестероном при привычном невынашивании беременности

Терапия прогестероном во вторую фазу цикла с применением препаратов, индуцирующих овуляцию, или без них может быть использована в течение 2–3 дней после повышения базальной температуры (или после положительного теста определения ЛГ в моче) и должна продолжаться до 11-й недели гестации<sup>12</sup>. **Терапию прогестероном** можно проводить с использованием вагинальных свечей, внутримышечным введением масляного раствора прогестерона или оральным применением микронизированного прогестерона или дидрогестерона\*. Тем не менее вопрос о НЛФ и ее взаимосвязи с ПНБ остается открытым. Новые исследования в этой области не проводились. Кокрановский систематический обзор баз данных, проведенный Отсом-Уайтхэдом (*Oates-Whitehead*)<sup>13</sup>, использовал те же три документа, что и Дайя (*Daya*)<sup>11</sup> при метаанализе 10 лет назад. На сегодняшний день проводится исследование на базе двух центров (PROMISE)\*\* относительно этого вопроса. Мы с нетерпением ждем его результатов.

## ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Пролактин синтезируется и секретируется преимущественно лактотрофными клетками гипофиза<sup>14</sup>, но может продуцироваться и другими органами и тканями, такими как молочные железы, плацента, матка и Т-лимфоциты<sup>15</sup>. Пролактин, как и плацентарный лактоген и соматотропный гормон, воздействует на одни и те же рецепторы пролактина (РП). Наличие множества изоформ трансмембранных рецепторов является результатом альтернативного сплайсинга первичных транскриптов, которые были выявлены у различных видов<sup>16</sup>. Многочисленные исследования показывают, что пролактин играет важную роль в выполнении репродуктивной функции, в первую очередь у женщин<sup>17</sup>. Проведенные исследования *in vitro* показали, что пролактин играет ведущую роль в поддержании функции желтого тела и продукции прогестерона у грызунов<sup>18</sup>. Кроме того, секреция прогестерона культурой гранулезных клеток, полученных из фолликулов яичников человека, практически полностью подавляется высокой концентрацией пролактина (100 нг/мл), чего не отмечается при более низких его концентрациях (10–20 нг/мл)<sup>19</sup>. Эти наблюдения указывают на возможность того, что **высокие концентрации пролактина на ранней стадии роста фолликула могут ингибировать выработку прогестерона**, что приводит к нарушению лютеиновой фазы. И наоборот, более поздние исследования на мышах показали, что РП оказывают вовлеченными не только в процесс возникновения, но и сохранения беременности. У РП +/- самок мышей были выявлены отсутствие псевдобеременности и задержка развития яйцеклетки сразу после оплодотворения. Только небольшое их количество достигает стадии бластоцист<sup>20</sup>. Исходом является полная стерильность. Но в ситуации, когда у самки с РП имплантации бластоцисты не происходит, нарушение предимплантационного развития яйцеклетки можно скорректировать экзогенным введением прогестерона. Это указывает на то, что одной из функций пролактина является стимуляция выработки прогестерона яичниками. При этом, несмотря на наступившую имплантацию, срока доношенной беременности достичь

\* Важны два обстоятельства: 1) ни один путь введения не является предпочтительным; 2) в РФ микронизированный прогестерон не разрешен для орального применения. РЛС разрешает дидрогестерон только перорально до 20 нед беременности, микронизированный прогестерон (Утрожестан\*) — только вагинально до 34 нед беременности. — *Примеч. ред.*

\*\* Увы, никаких убедительных данных получено не было. — *Примеч. ред.*

не удастся<sup>21</sup>, главным образом в связи с отсутствием РП в децидуальной оболочке. Точный клеточный механизм воздействия пролактина на яичники человека еще предстоит изучить. Между тем исследование с участием 64 женщин с гиперпролактинемией показало увеличение частоты успешной беременности на фоне лечения бромокриптином. При этом уровень пролактина был значимо выше у женщин, в анамнезе которых отмечались спонтанные аборт<sup>22</sup>.

В заключение следует отметить, что нормальный уровень пролактина может играть важную роль в развитии и сохранении беременности на ранних сроках. Для более четкого определения роли пролактина в патогенезе ПНБ необходимы дополнительные исследования.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

### ГИПЕРТИРЕОЗ

Приблизительно 0,1–0,4% беременностей протекает на фоне гипертиреоза<sup>23</sup>. Из этого видно, что избыточная продукция тиреоидного гормона обычно не связана с бесплодием или ПНБ. У женщин с субклиническим гипертиреозом или гипертиреозом легкой степени при отборе проб эндометрия на исследования были получены достоверные признаки произошедшей овуляции. У беременных с гипертиреозом без лечения может наблюдаться повышенный риск возникновения спонтанных абортов, сердечной недостаточности, тиреоидного криза, преждевременных родов, преэклампсии, ЗРП, а также повышения перинатальной заболеваемости и смертности<sup>24, 25</sup>. При лечении манифестного гипертиреоза при болезни Грейвса во время беременности достижение адекватного метаболического контроля приводит к улучшению прогноза исхода данной беременности<sup>26</sup>. Тем не менее гипертиреоз в качестве независимой причины ПНБ обычно не рассматривается. Только в недавнем ретроспективном анализе было показано, что избыток экзогенного гормона щитовидной железы может привести к увеличению частоты потерь беременности<sup>27</sup>. Исследование Накаяма (*Nakayama*) и соавт.<sup>28</sup> было проведено на уникальной популяции пациентов со специфическим генотипом [мутацией Arg243-Gln в гене  $\beta$ -субъединицы тиреотропного гормона (ТТГ)], у которых отмечаются устойчивость к гормонам щитовидной железы и высокое содержание свободного тироксина ( $sT_4$ ) и трийодтиронина в сыворотке крови без подавления секреции ТТГ. У этих женщин, несмотря на высокий уровень гормонов щитовидной железы, поддерживается эутиреоидный статус. Пациентки были разделены на три различные группы. Первую группу ( $n=9$ ) составили пациентки, у которых данное отклонение было диагностировано у матери, вторую ( $n=9$ ) — у отца. В третью группу ( $n=18$ ) вошли пациентки без данного отклонения. Распространенность спонтанных абортов при этом составила 22,9; 2,0 и 4,4% соответственно ( $\chi^2=8,66$ ;  $p=0,01$ ). Таким образом, наличие заболевания у матери значимо повышает риск потери беременности ( $z=3,10$ ;  $p=0,002$  согласно ранговому критерию Вилкоксона).

### ГИПОТИРЕОЗ

Наиболее распространенной причиной гипотиреоза у беременных является хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (тиреоидит Хашимото), распространенность которого в этой популяции составляет 0,5%<sup>29</sup>. Другие

причины гипотиреоза связаны с эндемическим йододефицитом, терапией с использованием радиоактивного йода и тиреоидэктомией. Не вызывает сомнений связь гипотиреоза с бесплодием. Нелеченый гипотиреоз у беременных может сопровождаться повышением риска развития осложнений, таких как нарушение нейрокогнитивного развития плода<sup>30</sup>. Специфические неблагоприятные исходы беременности, связанные с манифестным гипотиреозом у матери, включают повышенный риск преждевременных родов, малую массу тела ребенка при рождении, а также высокий риск потери беременности<sup>31</sup>.

Гормоны щитовидной железы воздействуют на яйцеклетку на уровне клеток гранулезы и желтого тела, что препятствует нормальной овуляции<sup>32</sup>. Низкий уровень тироксина по механизму обратной связи увеличивает секрецию тиреотропин-рилизинг-гормона. Повышение уровня тиреотропин-рилизинг-гормона сопровождается увеличением концентрации пролактина<sup>33</sup>. Считается, что повышение содержания пролактина нарушает импульсный режим секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и тем самым препятствует нормальной овуляции. Таким образом, тяжелые формы гипотиреоза редко встречаются в качестве осложнений беременности, поскольку вызывают ановуляцию и бесплодие. Даже если между гипофункцией щитовидной железы и потерей беременности есть какая-то связь, достоверных доказательств этому по-прежнему нет<sup>34</sup>. Одним из объяснений этой взаимосвязи может служить факт возникновения НЛФ при гипофункции щитовидной железы. Исследование взаимосвязи функции щитовидной железы и исходов беременности, проведенное в 2009 г., показало прямую линейную зависимость между частотой потери плода и уровнем ТТГ у матери. Это исследование проводилось с участием здоровых женщин без манифестной дисфункции щитовидной железы<sup>35</sup>. Удивительно, но в результате этих исследований не было выявлено никакой связи между уровнем  $sT_4$  и последующим риском потери беременности.

Мы считаем целесообразным скрининг для выявления заболеваний щитовидной железы и нормализацию ее функции перед оплодотворением при обнаружении любых отклонений. Даже если четкой взаимосвязи между гипотиреозом и ПНБ выявлено не будет, существует ряд доказательств, что субклинический гипотиреоз может ухудшить исходы беременности за счет возникновения преждевременных родов и интеллектуальных нарушений у потомства<sup>36</sup>. Существуют разногласия по поводу определения верхней границы нормального уровня ТТГ, превышение которого дает основания установить диагноз субклинического гипотиреоза. В настоящее время при использовании современных тестов существует тенденция к снижению верхней границы нормального уровня ТТГ (приблизительно 4,5–5,0 мЕД/л) до 2,5 мЕД/л. Этот уровень рекомендован руководством Национальной академии клинической биохимии и основывается на том, что значение 2,5 мЕД/л включает более чем два СО, рассчитанные на основе подробного обследования добровольцев с эутиреозом<sup>37</sup>. Судя по всему, определение нового значения верхней границы нормы приведет к существенному увеличению числа пациентов с диагнозом «субклинический гипотиреоз», поэтому клиническая значимость данной рекомендации остается под вопросом.

## **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы — это наиболее распространенные эндокринные нарушения у женщин репродуктивного возраста,

в целом встречающиеся у 10–15% женщин<sup>38</sup> и у 5–20% беременных<sup>39</sup>. В недавно проведенных многочисленных исследованиях была выявлена связь между АИТ и ПНБ. Более того, было предположено, что аутоантитела к щитовидной железе могут использоваться в качестве маркеров риска беременности<sup>40,41</sup>. Многие исследования подтверждают взаимосвязь между АИТ и ПНБ, однако сам механизм этой связи неясен. Для объяснения возможной связи между АИТ и потерей беременности на ранних сроках были предложены три варианта: 1) наличие тиреоидных аутоантител (ТАТ) является отражением генерализованной активации иммунной системы и выраженной аутоиммунной реактивности, направленной на фетоплацентарный комплекс<sup>42</sup>; 2) наличие аутоантител к щитовидной железе может выступать в качестве фактора бесплодия и препятствовать зачатию. Таким образом, если у женщины с аутоантителами к щитовидной железе наступает беременность, это происходит в более зрелом возрасте, и риск невынашивания увеличивается<sup>43,44</sup>; 3) наличие ТАТ у женщин с эутиреоидным статусом может сопровождаться незначительным дефицитом концентрации тиреоидных гормонов или уменьшением объема щитовидной железы как проявление адаптации к состоянию беременности. Кроме того, было обнаружено, что средний уровень ТТГ, будучи в пределах нормальных значений, оказался значимо выше у женщин с наличием антител к щитовидной железе, чем у которых эти антитела отсутствовали. Этот факт может быть отражением снижения тиреоидного резерва при беременности, когда потребность в гормонах щитовидной железы повышена<sup>45</sup>. В то же время различные гипотезы, упомянутые выше, не противоречат одна другой. Таким образом, вполне возможно, что здесь имеет место сочетанный механизм воздействия.

Назначение тироксина, по всей видимости, позволило бы эффективно снизить количество спонтанных аборт на ранних сроках, поскольку потеря беременности на фоне выявления материнских аутоантител к щитовидной железе обычно встречается в I триместре<sup>46</sup>. Попп (*Poppe*) и соавт. предложили определять сывороточные уровни ТТГ, сТ<sub>4</sub> и аутоантитела к щитовидной железе на ранних сроках беременности. **Если уровень ТТГ повышается или уровень сТ<sub>4</sub> понижается ниже нормы во время беременности, необходимо назначение левотироксина.** У женщин с аутоантителами к щитовидной железе и концентрацией ТТГ менее 2 мЕД/л назначение левотироксина нецелесообразно, однако необходимо повторное определение уровня ТТГ и сТ<sub>4</sub> на более поздних сроках гестации, лучше всего в конце II триместра. У женщин с ТАТ и уровнем ТТГ 2–4 мЕД/л возможно применение левотироксина на ранних сроках. При этом необходимо учитывать, что сывороточный уровень ТТГ в первой половине беременности подавляется влиянием ХГЧ<sup>47</sup>. Для того чтобы понять, существует ли необходимость назначения левотироксина в целях снижения риска потери беременности у женщин с наличием аутоантител к щитовидной железе, необходимы дальнейшие исследования.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Прегестационный сахарный диабет, включая 1-й и 2-й тип, а также другие его редкие формы осложняют 0,5–1% всех беременностей<sup>48</sup>. Многочисленные исследования показывают, что у пациентов, страдающих данным заболеванием, существенно возрастает риск как спонтанных абортов, преждевременных родов, гипертензивных нарушений, так и необходимости в оперативном

родоразрешении<sup>49–51</sup>. Однако также известны материнские факторы, которые могут увеличивать этот риск. К ним относятся более старший возраст матери, наличие спонтанных аборт в анамнезе, употребление алкоголя, курение, избыточная масса тела, а также сопутствующие заболевания, в частности гипотиреоз, который наблюдается почти у 30% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Gutaj и соавт.*<sup>52</sup> в рамках наблюдательного ретроспективного исследования провели анализ выборочных параметров со стороны матери у женщин с сахарным диабетом, чья беременность завершилась благополучно, и женщин с сахарным диабетом, у которых произошел выкидыш. Женщины из группы потери беременности были старше, чем с благоприятным исходом беременности, а также имели более высокий уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Обнаружено, что возраст матери и уровень гликозилированного гемоглобина могут служить значимыми предикторами риска возникновения спонтанного аборта. Также отмечалась статистически достоверная тенденция к возникновению потери беременности в I триместре у пациентов с артериальной гипертензией, избыточной массой тела/ожирением, незапланированной беременностью, длительным течением сахарного диабета и наличием сосудистых осложнений<sup>52</sup>. Таким образом, было решено, что недостаточный контроль за уровнем гликемии и более старший возраст матери являются наиболее значимыми факторами риска потери беременности в I триместре для женщин с сахарным диабетом.

## СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Установлено, что у 40% женщин с СПКЯ беременность заканчивается спонтанным абортом<sup>53</sup>. СПКЯ представляет собой сложное состояние, в основе которого лежит нарушение нормального взаимодействия между поджелудочной железой, гипоталамусом/гипофизом, яичниками, печенью и жировой тканью<sup>53</sup>. Причиной ПНБ у пациенток с СПКЯ является взаимодействие нескольких факторов. К ним относятся ожирение, гиперинсулинемия, гиперандрогения, инсулинорезистентность (ИР), низкая рецептивность эндометрия и повышение уровня ЛГ<sup>54</sup>. Считается, что ожирение может снижать репродуктивную функцию женщины посредством гиперинсулинемии, а также через связанную с ней выработку андрогенов. Некоторые специалисты утверждают, что **ИР является ключевым фактором, объясняющим связь между ожирением, СПКЯ и ПНБ**<sup>55, 56</sup>. Более того, многие исследования указывают на прямую связь между ИР и уровнем гомоцистеина в крови<sup>57, 58</sup>. В недавних исследованиях была подчеркнута роль гипофибринолиза, связанного с высоким уровнем ингибитора активатора плазминогена (РАI-1 — *Plasminogen Activator Inhibitor-1*), в качестве возможной причины ПНБ у женщин с СПКЯ<sup>59, 60</sup>. Эффекты повышенного уровня РАI-1 могут усиливаться при увеличении выработки гомоцистеина<sup>61</sup>, что в конечном итоге приводит к возникновению тромбозов. Кроме того, уровень РАI-1 в плазме приводит к развитию дислипидемии, гиперинсулинемии и артериальной гипертензии, которые представляют собой триаду факторов, способствующих развитию гипергомоцистеинемии<sup>62</sup>. Таким образом, СПКЯ включает несколько взаимоотягощающих факторов, которые могут самостоятельно и в комбинации друг с другом приводить к развитию тромбозов и в конечном итоге послужить причиной развития ПНБ. Хорошо известно, что комбинация ИР, гипергомоци-

стеинемии и ожирения у женщин увеличивает риск возникновения спонтанного аборта. Чакраборты (*Chakraborty*) и соавт.<sup>63</sup> обнаружили, что частота встречаемости гипергомоцистеинемии и ИР значительно выше у пациентов с ПНБ при наличии у них СПКЯ по сравнению с группой без него. Кроме того, частота спонтанных абортотворов у пациентов с гипергомоцистеинемией значительно выше по сравнению с женщинами с нормальным уровнем гомоцистеина в крови. Гиперинсулинемия и гиперандрогения тесно связаны между собой, однако наличие независимой связи между гиперандрогенией и ПНБ остается под вопросом. Увеличение уровня андрогенов в локальном микроокружении созревающих фолликулов приводит к задержке их развития и может послужить причиной отсутствия овуляции у пациенток с СПКЯ. Повышение уровня андрогенов и инсулина негативно влияет на развитие эндометрия. Рост уровней андрогенов снижает качество яйцеклетки и жизнеспособность эмбриона. **Метформин** улучшает кровообращение в матке в лютеиновой фазе и снижает частоту спонтанных абортотворов в I триместре. Применение метформина у **беременных с СПКЯ** позволяет снизить частоту спонтанных абортотворов в I триместре, однако плацебо-контролируемых испытаний в этой области проведено не было\*.

## УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЯ Фолликулостимулирующего Гормона и Потеря Беременности

Было показано, что увеличение базального уровня ФСГ, низкий уровень антимюллерового гормона и небольшое количество антральных фолликулов повышают риск возникновения спонтанного абортотвора<sup>66</sup>. У женщин с ПНБ часто выявляется снижение овариального резерва<sup>67</sup>. Причиной, лежащей в основе ПНБ неясной этиологии у ряда пациенток, может быть нарушение качества и количества ооцитов. В ретроспективном сравнительном анализе Трой (*Trout*) и Сейфер (*Seifer*)<sup>68</sup> измеряли уровень ФСГ и эстрадиола на 3-й день цикла у 36 пациенток с ПНБ неясной этиологии и у 21 пациентки контрольной группы с ПНБ неясной этиологии. Эти данные впоследствии были воспроизведены в аналогичном анализе данных 58 пациенток с ПНБ неясной этиологии<sup>67</sup>. Было обнаружено, что у женщин с ПНБ неясной этиологии чаще встречалось снижение овариального резерва. Среди 36 пациенток с ПНБ неясной этиологии у 11 (31%) был повышен уровень ФСГ, у 14 (39%) — уровень эстрадиола и у 21 (58%) были обнаружены отклонения в результатах одного или обоих тестов. Среди 20 пациенток контрольной группы была обнаружен один случай (5%) повышения уровня ФСГ, у трех пациенток (14%) отмечалось повышение уровня эстрадиола и у 4 (19%) были обнаружены отклонения в результатах одного или обоих тестов. В другом исследовании Хофман (*Hofman*) и соавт.<sup>69</sup> при проведении кломифенового теста у 44 пациенток с ПНБ обнаружили сходную частоту снижения овариального резерва по сравнению с 648 пациентками с бесплодием (любого генеза).

У женщин со сниженным овариальным резервом и ПНБ неясной этиологии может наблюдаться более высокая распространенность хромосомных аномалий у эмбриона. Таким образом, целесообразным может быть включение **оценки овариального резерва** в комплекс обследования пациенток с ПНБ. При этом оценка овариального резерва представляет собой не диагностический тест, а лишь инструмент скрининга. Отклонение от нормы при тестировании

\* В РФ методика не разрешена во время беременности. — *Примеч. ред.*

не исключает возможности рождения здорового ребенка. Снижение овариального резерва не должно быть представлено пациентке как факт абсолютного бесплодия. Рекомендуется расширенное консультирование, учитывая, что единственным доступным методом лечения является донация яйцеклетки.

## ИНГИБИНЫ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ингибины представляют собой нестероидные гликопротеины, играющие важную роль в физиологии репродукции. Ингибин А имеет молекулярную массу 34 кДа и представляет собой  $\alpha$ -субъединицу, связанную дисульфидной цепью с высокомолекулярной  $\beta$ A-субъединицей. Ингибин В представляет собой похожий димерный гликопротеин с  $\alpha$ - и  $\beta$ В-субъединицами. Биологически неактивные формы  $\alpha$ -субъединиц включают протеин, имеющий аминокислотное окончание, который называется ингибином про- $\alpha$ С. Ингибин А является основным циркулирующим биоактивным ингибином, обнаруживаемым на ранних сроках беременности. На ранних сроках беременности ингибин В не определяется<sup>70</sup>. Несмотря на то что их основной функцией является контроль за секрецией гонадотропного гормона путем механизма отрицательной обратной связи, во время беременности они могут участвовать в промоции и модуляции секреторной активности и иммунной модуляции плаценты.

Циркулирующие формы ингибинов А и про- $\alpha$ С вовлечены в процесс имплантации и развития беременности на ранних сроках<sup>71</sup>. Также предложено использовать уровень ингибинов в качестве маркеров жизнеспособности плода. У небеременных ингибины вырабатываются и выделяются созревающим граафовым фолликулом и желтым телом<sup>72,73</sup>. Кроме того, ингибины участвуют в контроле связи в системе «мать—плод», необходимой для сохранения беременности. Плацента человека, децидуальная и плодовые оболочки являются основным местом выработки и секреции ингибинов В и А в сыворотку крови матери, амниотическую жидкость и пуповинную кровь<sup>74</sup>.

Было показано, что выработка ингибина А в основном осуществляется желтым телом. В случае развития беременности желтое тело продолжает вырабатывать ингибин А. На ранних сроках беременности в желтом теле были обнаружены мРНК  $\alpha$ -,  $\beta$ A- и  $\beta$ В-субъединиц<sup>75</sup>. В то же время ингибины также вырабатываются и выделяются развивающейся плацентой. Как мРНК  $\alpha$ - и  $\beta$ A-субъединиц, так и сами белки<sup>76</sup> были выделены в плаценте человека, при этом наибольшая их экспрессия была отмечена в синцитиотрофобласте.

Локальные действия во время роста и дифференцировки плаценты отражаются в изменении уровня циркулирующих димерных ингибинов и ингибина про- $\alpha$ С по мере прогрессирования беременности<sup>77</sup>. Концентрация циркулирующего ингибина А на ранних сроках беременности постепенно повышается<sup>78</sup>. Приблизительно на 12-й неделе гестации наблюдается временное снижение концентрации с последующим ее увеличением к середине беременности<sup>71</sup>. При неразвивающейся беременности отмечается более низкий уровень ингибина А, что подтверждает факт его участия в процессе успешной имплантации и раннего развития беременности<sup>79</sup>.

В недавнем исследовании проводилась оценка концентраций ингибина А в кровотоке матери. Было исследовано три группы женщин: 1) здоровые женщины с одноплодной беременностью, наступившей в естественном цикле и прогрессирующей до срочных родов здоровым ребенком; 2) женщины

с замершей беременностью (при наличии погибшего плода или анэмбрионии) и 3) женщины с полным абортom. С помощью этого исследования авторы пытались понять, может ли уровень ингибина быть быстро определяемым и информативным маркером прогрессирования беременности на ранних сроках. Сравнение проводилось с аналогичными показателями ХГЧ. У пациенток с полным абортom отмечался самый низкий уровень ХГЧ и ингибина А, далее шла группа замершей беременности. Самый высокий уровень отмечался у женщин с прогрессирующей беременностью (рис. 13.2).

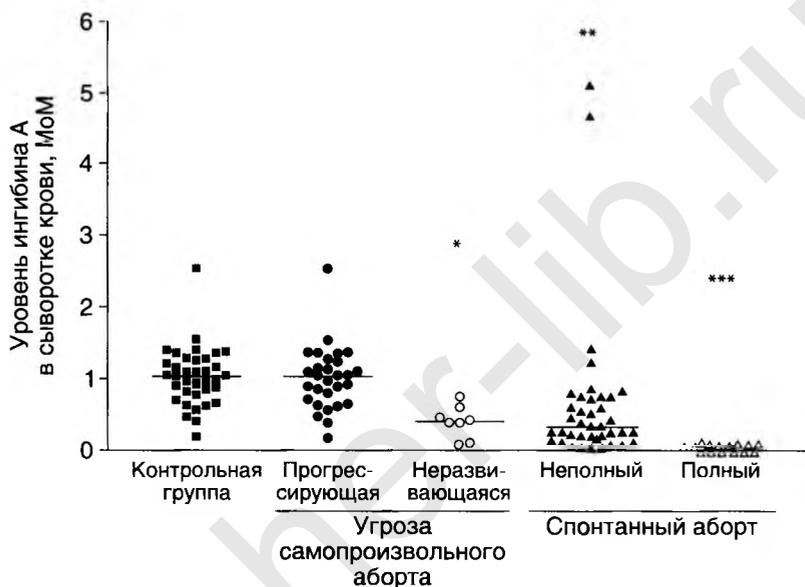


Рис. 13.2. Уровень ингибина А в сыворотке здоровых беременных (контрольная группа), пациенток с угрозой прерывания беременности (прогрессирующей или неразвивающейся), полным или неполным абортom. На графике представлены отдельные значения (в виде средних значений), на горизонтальной оси — групповые медианы. \* $p=0,05$ ; \*\* $p=0,001$ ; \*\*\* $p=0,001$ , здоровый контроль в сравнении с прогрессирующей беременностью при угрозе спонтанного аборта

Потенциальное значение ингибина А как маркера осложнений на ранних сроках беременности должно быть рассмотрено в сочетании с другими установленными биохимическими маркерами, такими как сывороточные уровни  $\beta$ -ХГЧ, прогестерона и гликоделина. Маттакришна (*Muttukrishna*) и соавт.<sup>80</sup> выявили статистически значимую зависимость между сывороточной концентрацией ингибина А и  $\beta$ -ХГЧ (коэффициент корреляции в популяционных группах различен: в контрольной группе  $r=0,55$ ; в группе со спонтанными абортom  $r=0,79$ ; в группе с ПНБ  $r=0,66$ ). В этом исследовании Маттакришна (*Muttukrishna*) и соавт.<sup>80</sup> подтвердили статистически значимую положительную связь между ингибином А и  $\beta$ -ХГЧ у женщин, которые родили живых детей ( $r=0,46$ ;  $p=0,4$ ), в сравнении с пациентками с потерей беременности. Учитывая небольшой объем выборок этого и предыдущих исследований, на настоящий момент сказать точно, является ли уровень ингибина А в сыворотке более информативным маркером, чем  $\beta$ -ХГЧ, и что является более предпочтитель-

ным — определение комбинации ингибина А и  $\beta$ -ХГЧ или только  $\beta$ -ХГЧ — невозможно. Дальнейшие исследования должны дать ответ на эти два вопроса<sup>81</sup>.

## ЭНДОМЕТРИОЗ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАНИХ СРОКАХ

Эндометриоз представляет собой клиническое состояние, характеризующееся наличием ткани эндометрия вне полости матки. Это одна из самых распространенных причин бесплодия и хронических тазовых болей, которая наблюдается у одной из десяти женщин фертильного возраста<sup>82</sup>. Сочетание эндометриоза с НЛФ является одним из факторов развития бесплодия при эндометриозе<sup>83,84</sup>. Кроме того, у женщин, страдающих эндометриозом и бесплодием, наблюдается более высокая распространенность задержки развития эндометрия по сравнению с контрольной популяцией фертильного возраста, а также группой женщин детородного возраста с поражением маточных труб<sup>85</sup>. В этой группе также была отмечена высокая распространенность потери беременности<sup>86</sup>, часть из которых может быть связана с НЛФ.

Утрата структурно-метаболической регуляции эндометрия прогестероном может служить причиной развития эндометриоза и резистентности к действию прогестерона. У женщин с этим заболеванием имеется достаточно доказательств в пользу снижения влияния прогестерона<sup>87–89</sup>. В стромальных клетках эндометрия отмечается существенное снижение количества прогестероновых рецепторов, в частности В-изоформы, что и приводит к потере паракринной регуляции<sup>90,91</sup>. Дефицит прогестероновых рецепторов, по всей видимости, является основной причиной возникновения резистентности к прогестерону у женщин с эндометриозом, которые не реагируют на естественный прогестерон или терапию препаратами прогестерона<sup>92</sup>. Булун (*Bulun*) и соавт. попытались на молекулярном уровне выяснить, что же приводит к дефициту прогестероновых рецепторов. Вероятнее всего, изменение экспрессии эстрогеновых рецепторов  $\beta$  (ER- $\beta$ ) и  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) может служить причиной потери прогестероновых рецепторов и привести к наблюдаемой при эндометриозе резистентности к прогестерону<sup>93</sup>.

В то же время для подтверждения возможной роли резистентности к прогестерону в развитии привычного невынашивания у женщин с эндометриозом необходимы дальнейшие исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Norwitz E.R., Schust D.J., Fisher S.J. Implantation and the survival of early pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1400–1408.
2. Bergeron C. Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 119–128.
3. Arredondo F., Noble L.S. Endocrinology of recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2006. Vol. 24. P. 33–39.
4. Insler V. Corpus luteum defects // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 4. P. 203–211.
5. Tuckerman E., Laird S.M., Stewart R. et al. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 196–205.
6. Jacobs M.H., Balash J., Gonzalez-Merlo J.M. Endometrial cytosolic and nuclear progesterone receptors in the luteal phase defect // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64. P. 472–478.

7. Hensleigh P.A., Fainstat T. Corpus luteum dysfunction: Serum progesterone levels in the diagnosis and assessment of therapy for recurrent and threatened abortion // *Fertil. Steril.* 1979. Vol. 32. P. 396–400.
8. Cumming D.C., Honore L.H., Scott J.Z. et al. The late luteal phase in infertile women: Comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels // *Fertil. Steril.* 1985. Vol. 43. P. 715–719.
9. Arck P.C., Rütke M., Rose M. et al. Early risk factors for miscarriage: A prospective cohort study in pregnant women // *Reprod. Biomed. Online.* 2008. Vol. 17. P. 101–113.
10. Coutifaris C., Myers E.R., Guzick D.S. et al. Histological dating of rimed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. P. 1264–1272.
11. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: A metaanalysis of controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. Vol. 96. P. 275–280.
12. Karamardian L.M., Grimes D.A. Luteal phase deficiency effect of treatment on pregnancy rates // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 167. P. 1391–1398.
13. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progesterone for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD003511.
14. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A. et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion // *Physiol. Rev.* 2000. Vol. 80. P. 1523–1631.
15. Ben-Jonathan N., Mershon J.L., Allen D.L. et al. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects // *Endocr. Rev.* 1996. Vol. 17. P. 639–669.
16. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M. et al. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. P. 225–268.
17. Horseman N.D., Zhao W., Montecino-Rodriguez E. et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene // *EMBO J.* 1997. Vol. 16. P. 6926–6935.
18. Frasor J., Park K., Byers M. et al. Differential roles for signal transducers and activators of transcription 5a and 5b in PRL stimulation of ER alpha and ER beta transcription // *Mol. Endocrinol.* 2001. Vol. 15. P. 2172–2181.
19. McNatty K.P., Sawers R.S. Relationship between the endocrine environment within the graafian follicle and the subsequent secretion of progesterone by human granulosa cells in culture // *J. Endocrinol.* 1975. Vol. 66. P. 391–400.
20. Ormandy C.J., Camus A., Barra J. et al. Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse // *Genes Dev.* 1997. Vol. 11. P. 167–178.
21. Binart N., Helloco C., Ormandy C.J. et al. Rescue of preimplantatory egg development and embryo implantation in prolactin receptor-deficient mice after progesterone administration // *Endocrinology.* 2000. Vol. 14. P. 2691–2697.
22. Hirahara F., Andoh N., Sawai K. et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. P. 246–252.
23. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy // *Thyroid.* 1998. Vol. 8. P. 859–864.
24. Millar L.K., Wing D.A., Leung A.S. et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism // *Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 84. P. 946–949.
25. Kriplani A., Buckshee K., Bhargava V.L. et al. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1994. Vol. 54. P. 159–163.
26. Momotani N., Noh J., Oyanagi H. et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315. P. 24–28.
27. Anselmo J., Cao D., Karrison T. et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 691–695.
28. Nakayama T., Yamamoto T., Kanmatsuse K. et al. Graves' disease associated with anticardiolipin antibody positivity and acquired protein S deficiency // *Rheumatol. Int.* 2003. Vol. 23. P. 198–200.

29. Allan W.C., Haddow J.E., Palomaki G.E. et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening // *J. Med. Screen.* 2000. Vol. 7. P. 127–130.
30. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 549–555.
31. Abalovich M., Gutierrez S., Alcaraz G. et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy // *Thyroid.* 2002. Vol. 12. P. 63–68.
32. Wakim A.N., Polizzotto S.L., Buffo M.J. et al. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 59. P. 1187–1190.
33. Steinberger E., Nader S., Rodriguez-Rigau L. et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normoprolactinemic patients with ovulatory dysfunction and its use for selection of candidates for bromocriptine therapy // *J. Endocrinol. Invest.* 1990. Vol. 13. P. 637–642.
34. Clifford K., Rai R., Watson H. et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9. P. 1328–1332.
35. Benhadi N., Wiersinga W.M., Reitsma J.B. et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160. P. 985–991.
36. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E. et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. P. 239–245.
37. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support: for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid.* 2003. Vol. 13. P. 3–126.
38. Poppe K., Velkeniers B., Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction // *Clin. Endocrinol.* 2007. Vol. 66. P. 309–321.
39. Glinooer D., Rovet J. Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. P. 431–434.
40. Singh A., Dantas Z.N., Stone S.C. et al. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: Biochemical versus clinical pregnancies // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 63. P. 277–281.
41. Marai I., Carp H.J.A., Shai S. et al. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 51. P. 235–240.
42. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H. et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies // *JAMA.* 1990. Vol. 264. P. 1422–1425.
43. Lejeune B., Grun J.P., de Nayer P. et al. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993. Vol. 100. P. 669–672.
44. Menken J., Trussell J., Larsen U. Age and infertility // *Science.* 1986. Vol. 233. P. 1389–1394.
45. Lazarus J.H., Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change // *Clin. Endocrinol.* 2000. Vol. 53. P. 265–278.
46. Negro R., Mangieri T., Coppola L. et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibodypositive women undergoing assisted reproduction technologies: A prospective study // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 1529–1533.
47. Poppe K., Glinooer D., Tournaye H. et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: An unfortunate combination? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4149–4152.
48. Gabbe S.G., Graves C.R. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. P. 857–868.
49. Sibai B.M. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus // *J. Matern. Fetal Med.* 2000. Vol. 9. P. 62–65.
50. Melamed N., Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009. Vol. 104. P. S20–S24.

51. Ramin N., Thieme R., Fischer S. et al. Maternal diabetes impairs gastrulation and insulin and IGF-I receptor expression in rabbit blastocysts // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151. P. 4158–4167.
52. Gutaj P., Zawiejska A., Wender-Ożegowska E. et al. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2013. Vol. 123. P. 21–28.
53. Rai R., Backos M., Rushworth F. et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal // *Hum. Reprod*. 2000. Vol. 15. P. 612–615.
54. Wang J.X., Davies M.J., Norman R.J. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment // *Obes. Res*. 2002. Vol. 10. P. 551–554.
55. Tian L., Shen H., Lu Q. et al. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment // *Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. Vol. 92. P. 1430–1433.
56. Maryam K., Bouzari Z., Basirat Z. et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals // *BMC Res. Notes*. 2012. Vol. 5. P. 133.
57. Schachter M., Raziell A., Friedler S. et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine // *Hum. Reprod*. 2003. Vol. 18. P. 721–727.
58. Wijeyaratne C.N., Nirantharakumar K., Balen A.H. et al. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? // *Clin. Endocrinol*. 2004. Vol. 60. P. 560–567.
59. Sun L., Lv H., Wei W. et al. Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome // *J. Endocrinol. Invest*. 2010. Vol. 33. P. 77–82.
60. Gosman G.G., Katcher H.I., Legro R.S. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction // *Hum. Reprod. Update*. 2006. Vol. 12. P. 585–601.
61. Atiomo W.U., Bates S.A., Condon J.E. et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril*. 1998. Vol. 69. P. 236–241.
62. Bastard J.P., Piéroni L., Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2000. Vol. 16. P. 192–201.
63. Chakraborty P., Goswami S.K., Rajani S. et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: Role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. Article ID e64446.
64. Jakubowicz D.J., Tuorno M.J., Jakubowicz S. et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. Vol. 87. P. 524–529.
65. Craig L.B., Ke R.W., Kutteh W.H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril*. 2002. Vol. 78. P. 487–490.
66. Elter K., Kavak Z.N., Gokaslan H. et al. Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in in vitro fertilization pregnancies // *Gynecol. Endocrinol*. 2005. Vol. 21. P. 33–37.
67. Gürbüz B., Yaltı S., Ozden S. et al. High basal estradiol level and FSH/LH ratio in unexplained recurrent pregnancy loss // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2004. Vol. 270. P. 37–39.
68. Trout S.W., Seifer D.B. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? // *Fertil. Steril*. 2000. Vol. 74. P. 335–337.
69. Hofmann G.E., Khoury J., Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve // *Fertil. Steril*. 2000. Vol. 74. P. 1192–1195.
70. Illingworth P.J., Groome N.P., Duncan W.C. et al. Measurement of circulating inhibin forms during the establishment of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. Vol. 81. P. 1471–1475.
71. Muttukrishna S., George L., Fowler P.A. et al. Measurement of serum concentration of inhibin A ( $\alpha$ - $\beta$ A dimer) during human pregnancy // *Clin. Endocrinol*. 1995. Vol. 42. P. 391–397.
72. Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M. et al. Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two site enzyme immunoassay // *Clin. Endocrinol*. 1994. Vol. 40. P. 717–723.

73. Muttukrishna S., Fowler P., Groome N.P. et al. Serum concentrations of dimeric inhibin during the spontaneous human menstrual cycle and after treatment with exogenous gonadotrophin // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9. P. 1634–1642.
74. Luisi S., Florio P., Reis F. et al. Inhibins in female and male reproductive physiology: Role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11. P. 123–135.
75. Roberts V.J., Barth S., el-Roeiy A. et al. Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and corpus luteum during the human menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P. 1402–1410.
76. Petraglia F., Garuti C., Calza L. et al. Inhibin subunits in human placenta: Localisation and messenger ribonucleic acids during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 165. P. 750–758.
77. Ledger W. Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy — possible diagnostic applications // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. Vol. 180. P. 117–121.
78. Lahiri S., Anobile C.J., Stewart P. et al. Changes in circulating concentrations of inhibins A and pro- $\alpha$  C during first trimester medical termination of pregnancy // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 744–748.
79. Florio P., Lombardo M. et al. Activin A, corticotrophin-releasing factor and prostaglandin F2 alpha increase immunoreactive oxytocin release from cultured human placental cells // *Placenta.* 1995. Vol. 17. P. 307–311.
80. Muttukrishna S., Jauniaux E., Greenwold N. et al. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 3072–3078.
81. Prakash A., Laird S., Tuckerman S. et al. Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 1758–63.
82. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // *Lancet.* 2004. Vol. 364. P. 1789–1799.
83. Moelock F.A., Moegny E. Endometriosis and luteal phase defect // *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.* 1993. Vol. 19. P. 171–176.
84. Saracoglu O.F., Aksel S., Yeoman R.R. et al. Endometrial estradiol and progesterone receptors in patients with luteal phase defects and endometriosis // *Fertil. Steril.* 1985. Vol. 43. P. 851–855.
85. Li T.C., Warren M.A., Dockery P. et al. Human endometrial morphology around the time of implantation in natural and artificial cycles // *J. Reprod. Fertil.* 1991. Vol. 92. P. 543–554.
86. Metzger D.A., Olive D.L., Stohs G.F. et al. Association of endometriosis and spontaneous abortion: Effect of control group selection // *Fertil. Steril.* 1986. Vol. 45. P. 18–22.
87. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. P. 2870–2881.
88. Osteen K.G., Bruner-Tran K.L., Keller N.R. et al. Progesterone-mediated endometrial maturation limits matrix metalloproteinase (MMP) expression in an inflammatory-like environment: A regulatory system altered in endometriosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 955. P. 37–47.
89. Zeitoun K.M., Takayama K., Sasano H. et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: Failure to metabolize 17beta-estradiol // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 4474–4480.
90. Bulun S.E., Cheng Y.H., Yin P. et al. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. Vol. 248. P. 94–103.
91. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2897–2902.
92. Vercellini P., Cortesi I., Crosignani P.G. Progestins for symptomatic endometriosis: A critical analysis of the evidence // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 393–401.
93. Bulun S.E., Cheng Y.H., Pavone M.E. et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2010. Vol. 28. P. 36–43.

## ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ТЕРАПИЮ ПРОГЕСТЕРОНОМ? — ДА

---

Джером Х. Чек

В первом издании книги «Привычное невынашивание беременности: причины, спорные вопросы, лечение» глава «Роль применения прогестерона» представлена в виде дебатов: за — Джером Х. Чек (*Check Jerome H.*), против — Шазиа Малик (*Shazia Malik*) и Лесли Реган (*Regan Lesley*)<sup>1–3</sup>. Нет сомнений, что благоприятное завершение беременности невозможно без прогестерона. Хирургическое удаление яичника с желтым телом беременности до 8 нед гестации приводит к спонтанному аборту<sup>4</sup>. Также установлено, что потеря беременности часто возникает при блокировании эффектов прогестерона путем приема пациенткой 600 мг/сут мифепристона — антагониста рецепторов к прогестерону<sup>5</sup>.

Было выявлено, что низкий уровень прогестерона в I триместре беременности сопровождается увеличением риска прерывания беременности. Йеко (*Yeko*) и соавт. обнаружили, что у 17 из 18 женщин при уровне прогестерона менее 15 пг/мл в I триместре беременности произошла потеря беременности<sup>6</sup>. МакКорд (*McCord*) и соавт. изучали уровень прогестерона в I триместре у 3674 беременных и обнаружили, что спонтанный аборт возник у 85,5% женщин при уровне прогестерона в сыворотке крови менее 5 пг/мл, у 65,8% — при уровне 5–10 пг/мл, у 31,3% — при уровне 10–15 пг/мл, у 9,8% — при уровне 15–20 пг/мл и у 7,7% — при уровне прогестерона 20–25 пг/мл<sup>7</sup>. В исследовании, проведенном *McCord и соавт.*, не было показано столь высокой частоты потерь беременности, описанных Йеко (*Yeko*) и соавт., но основной принцип сохранялся — низкий уровень прогестерона сочетается с увеличением частоты прерывания беременности.

Сочетание высокого риска прерывания беременности с низким уровнем прогестерона в сыворотке крови не доказывает, что именно его низкий уровень является причиной прерывания беременности. Возможно, низкий уровень прогестерона лишь отражает нарушение функции плаценты. В одном неконтролируемом исследовании интенсивного лечения пациенток с сывороточным уровнем прогестерона менее 15 пг/мл при экзогенном введении прогестерона частота рождения живого ребенка составила 70%<sup>8</sup>. Даже у женщин с уровнем прогестерона в сыворотке крови  $\leq 8$  пг/мл, которым с момента выявления подобного показателя назначали интенсивную терапию прогестероном, частота рождения живого ребенка составила 60%<sup>9</sup>. Эти показатели выживаемости являются крайне благоприятными по сравнению с данными, полученными Йеко (*Yeko*) и соавт. для женщин с низким уровнем прогестерона, и даже по сравнению с результатами<sup>6</sup> МакКорда (*McCord*) и соавт., которые обнаружили связь между низким уровнем прогестерона и потерей беременности, но не такую высокую, как Йеко (*Yeko*) и соавт.<sup>6,7</sup>.

Доказательства того, что нарушение функции плаценты может быть причиной прерывания беременности, по крайней мере у некоторых женщин, были представлены в сравнительном исследовании уровня эстрадиола у пациенток, получающих препараты прогестерона, у которых произошло прерывание беременности, в сравнении с теми, у кого наблюдался благоприятный ее исход<sup>10</sup>. Сывороточный уровень эстрадиола был значимо ниже у пациенток, у которых произошло прерывание беременности, по сравнению с пациентками, имеющими благоприятный исход, даже несмотря на различия в сывороточных уровнях прогестерона<sup>10</sup>. Предположив, что большинство потерь беременности было связано с хромосомными аномалиями, результаты этого исследования можно интерпретировать как подтверждение факта нарушения функции плаценты вследствие некорригированного истощения уровня гормонов, играющих важную роль во время беременности. Применение прогестерона не позволяет избежать потери беременности, если ее причиной является нарушение функции системы «плод—плацента». В то же время можно утверждать, что, поскольку желтое тело продуцирует и прогестерон, и эстрадиол, введения только экзогенного прогестерона в некоторых случаях, возможно, недостаточно. Таким образом, эти данные могут отражать недостаточность деятельности желтого тела, а не нарушения функции плаценты<sup>10</sup>.

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ТОГО, ЧТО ВВЕДЕНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА УМЕНЬШАЕТ РИСК СПОНТАННОГО АБОРТА У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У женщин с низким сывороточным уровнем прогестерона часто отмечаются кровянистые выделения из половых путей или повышенный тонус матки. Они исчезают после начала терапии препаратами прогестерона. Тем не менее многие пациентки с угрозой прерывания беременности донашивают беременность до срока родов без терапии препаратами прогестерона. Обзор Кокрановской лаборатории «Прогестерон в лечении угрозы прерывания беременности» был опубликован в 2011 г.<sup>11</sup>. В этом обзоре по критериям отбора включались рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивали использование прогестерона с плацебо, отсутствием лечения или лечением угрозы прерывания беременности другими методами<sup>11</sup>. Четыре исследования соответствовали критериям включения. Всего в них участвовала 421 пациентка; данные были включены в метаанализ<sup>12–15</sup>. У них было отмечено снижение частоты спонтанных аборт при использовании прогестерона в сравнении с плацебо или отсутствием лечения (коэффициент риска — 0,53; 95% ДИ — 0,35–0,79). В двух исследованиях использовался прием дидрогестерона внутрь по 10 мг 2 раза в сутки, в одном исследовании использовались только влагалищные суппозитории с прогестероном в дозе 25 мг 2 раза в день<sup>12–15</sup>.

Этот Кокрановский обзор также подтвердил полученные ранее данные об отсутствии риска для плода при экзогенном введении прогестерона<sup>11, 16</sup>.

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что **прогестерон может снижать вероятность спонтанного аборта при угрозе прерывания беременности**. Тем не менее это не позволяет сделать вывод о том, что использование прогестерона может предотвращать потерю беременности у женщин с ПНБ. Есть вероятность, что при некоторых беременностях (к счастью, не во всех) обратное развитие

желтого тела происходит до того момента, когда плацента начнет обеспечивать адекватную продукцию прогестерона. Однако вероятность того, что это будет происходить повторно при нескольких беременностях, мала.

Утрожестан\* — это биоидентичный эндогенному прогестерону с широким спектром зарегистрированных показаний в гинекологии и акушерстве: от нарушений менструального цикла и сохранения беременности на ранних сроках до профилактики преждевременных родов (до 34 недель беременности). В зависимости от показаний врач может выбрать пероральный или вагинальный путь применения Утрожестана [1].

По времени создания Утрожестан представляет собой третье поколение препаратов прогестерона и его производных. В 30-х годах XX века был создан масляный раствор прогестерона (первое поколение), но болезненность инъекций заставила ученых двигаться в поиске более приемлемых путей введения. В 1960-х годах были синтезированы синтетические гестагены, утратившие часть свойств прогестерона из-за изменений в молекуле, но более удобные в применении [норэтистерон (такие препараты, как норколут) в 1950 г., дидрогестерон в 1961 г.].

Лишь в 1980 г. — на 20 лет позже эры синтетических гестагенов — был создан Утрожестан: технология микронизации решила проблему безболезненной доставки неизмененного, идентичного эндогенному, прогестерона в организм. Особенно это важно для физиологического сохранения беременности у женщин с угрозой на ранних и поздних сроках [2].

Микронизированный прогестерон доказанно эффективен и традиционно применяется в поддержке лютеиновой фазы в циклах ВРТ (в дозе 600 мг) и на ранних сроках беременности (по показаниям). По данным всемирного опроса 408 клиник в 82 странах мира (большинство в Европе и США), 77% репродуктологов в гестагенной поддержке назначают именно вагинальный прогестерон и лишь 0,5% используют пероральные формы [3].

Применение вагинального прогестерона (в частности, Утрожестана) на поздних сроках, в профилактике преждевременных родов у пациенток группы высокого риска (укорочение шейки матки, преждевременные роды в анамнезе) [4, 5] снижает риск преждевременных родов на 42% [6], а также улучшает перинатальные исходы: снижает суммарный показатель неонатальной заболеваемости и смертности на 43%, риск развития РДС-синдрома новорожденных на 52%, потребность в ИВЛ у новорожденных снижается на 34% [6, 7]. Именно поэтому гайдлайны Европы, США, Канады и России по профилактике преждевременных родов рекомендуют применение вагинального прогестерона в группе риска [8–12].

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан с изменениями от 20.04.2015.

2. Бруно Де Линьер. *Натуральный прогестерон и его особенности* // Российский Вестник Акушера гинеколога. — №3. — 2003.

3. [www.ivf-worldwide.com](http://www.ivf-worldwide.com). Update June 2012.

4. da Fonseka E.B. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — Vol. 188. — N2. — 2003. — P. 419–424.

5. Fonseca E.B. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix // *The New England Journal of Medicine*, 2007.

6. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 206. — P. 124. — e1–19.

7. Dodd J.M. et al. // *Coch. Data Syst. Rev.* — 2013, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858. CD004947.pub3.

8. Di Renzo et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour // *J. Mat. Fet. Neon. Med.* — 2011.

9. SMFM clinical guidelines. Progesterone and preterm birth prevention // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. doi: 10.1016/j.ajog.2012.03.010.

10. FIGO committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* — 2015. — Vol. 128. — N 1. — P. 80–82.

11. Farine D., Mundle W., Dodd J. The Use of Progesterone for Prevention of Preterm Birth. // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2008. — Vol. 30(1). — P. 67–71. COGS, 2008.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо №15-4/10/2-9480 от 17.12.2013 г., с приложением Клинических рекомендаций МЗ РФ (протокол лечения) «Преждевременные роды» от 05.12.2013.

*Данный материал предоставлен на правах рекламы*

## **ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ**

Одной из причин, согласно которой ПНБ может развиваться из-за недостаточного уровня прогестерона и, таким образом, устраняться при его коррекции с помощью препаратов прогестерона, является рецидивирующий дефицит продукции прогестерона желтым телом, т.е. НЛФ. Теоретически НЛФ может быть причиной бесплодия или ПНБ. Существует концепция, заключающаяся в том, что, если несмотря на подготовленный эндометрий имплантации не происходит, эмбрион может вообще не имплантироваться или в конце концов подвергнуться спонтанному аборту.

Судя по всему, для возникновения адекватных структурных изменений эндометрия к имплантации эмбриона необходимо очень малое количество прогестерона, по крайней мере по данным результатов биопсии эндометрия и определения молекулярных маркеров<sup>17–25</sup>. Надежных маркеров, которые могли бы выявить недостаток прогестерона, ведущий к бесплодию, нет<sup>19–25</sup>. Было высказано мнение, что сывороточный уровень прогестерона более 5 пг/мл необходим не только для нормальной секреторной трансформации эндометрия с физиологическими гистологическими изменениями, но и для достаточной продукции интегринов эндометрия и нормальных результатов количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией по девяти предполагаемым биохимическим маркерам функции эндометрия<sup>25</sup>.

В настоящее время проводится изучение взаимосвязи рецепторов прогестерона, участвующих в инициации паракринных сигнальных систем, с микроокружением матки в предимплантационном периоде, однако никаких выводов в отношении человека до сих пор нет<sup>26–29</sup>.

В настоящее время существуют методы определения экспрессии кластеров генов биологических маркеров эндометрия для **оценки рецептивности эндометрия**<sup>30–33</sup>. В одном исследовании идентифицировать гистологические или биологические маркеры нарушений у женщин с подозрением на НЛФ, но без нарушения экспрессии генов, не удалось<sup>34</sup>.

## **СВЯЗАНА ЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ С БЕСПЛОДИЕМ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ?**

Недавно практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) опубликовал свое мнение о клинической значимости НЛФ<sup>35</sup>. Комитет состоял из 19 экспертов в области репродуктивной эндокринологии. Они заявили, что «диагностических тестов для доказательства НЛФ в клинической практике не существует». Они упоминают, что «ни один из методов лечения НЛФ не показал улучшения клинических исходов в естественном нестимулированном цикле».

**Практический комитет не признал значимость клинических публикаций, которые четко продемонстрировали, что использование прогестерона в лютеиновой фазе достоверно увеличивает частоту наступления беременности<sup>36</sup>.** В одном рандомизированном исследовании сравнивали влияние использования препаратов, ускоряющих созревание фолликула в фолликулярной фазе, и прогестерона в лютеиновой фазе у пациенток с бесплодием. Женщинам проводили биопсию эндометрия в поздней лютеиновой фазе<sup>36</sup>. В первую группу сравнения вошли женщины, у которых фолликул достиг зрелости (средний диаметр — 18 мм при уровне эстрадиола в сыворотке крови более 200 пг/мл). Из 31 пациентки, рандомизированной для получения только прогестерона, беременность наступила у 24 (77%), и только у одной из 24 (4,1%) произошел спонтанный аборт. В группе женщин, получавших кломифена цитрат или человеческий менопаузальный гонадотропин, беременность возникла у троих из 27 (11,1%), при этом спонтанный аборт возник у двух из трех пациенток<sup>36</sup>. В последующем в течение последующих 6 мес 16 из 25 женщин (64%), которым использование препаратов, стимулирующих созревание фолликулов, не дало эффекта, получали только прогестерон. Среди них произошел только один спонтанный аборт (6,2%)<sup>36</sup>.

Клинический опыт свидетельствует, что у женщин, получающих эмпирическое лечение препаратами, стимулирующими созревание фолликулов, частота наступления беременности в течение 6 мес значительно превышает 11%. В проспективном исследовании с участием 100 пациенток с бесплодием при регулярном менструальном цикле, доказанной проходимости маточных труб и нормальных параметрах спермограммы полового партнера у 58 женщин были выявлены зрелые фолликулы. Остальные 42 женщины были рандомизированы для монотерапии препаратами, стимулирующими созревание фолликула, или комбинированного лечения с поддержанием лютеиновой фазы препаратами прогестерона в сравнении с монотерапией прогестероном<sup>36</sup>. В группе с изолированным использованием препаратов, стимулирующих созревание фолликулов, частота наступления беременности составила 70% (7 из 10 пациенток), но в четырех случаях произошло спонтанное прерывание беременности. В противоположность этому, несмотря на аналогичную частоту наступления беременности у пациенток, получивших комбинированное лечение, которая также составила 70% (14 из 20), спонтанный аборт произошел только в одном случае. При монотерапии препаратами прогестерона частота наступления беременности составила всего 25% (3 из 12), однако спонтанных аборт зафиксировано не было<sup>36</sup>. Если эмпирически назначать всем женщинам препараты, стимулирующие созревание фолликулов, независимо от степени их зрелости, достичь беременности можно у 43,8% в сравнении с 60,4% для тех, кто получал монотерапию препаратами прогестерона.

Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) не ссылается на исследования, которые опровергают преимущества лечения бесплодия препаратами прогестерона. Если дефицит прогестерона может приводить к нарушению имплантации эмбриона, что клинически проявляется бесплодием, нетрудно предположить, что при менее серьезном дефиците прогестерона имплантация происходит, но в I триместре развивается спонтанный аборт. Было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, которое подтвердило, что применение прогестерона значимо снижает частоту потерь беременности у женщин с ПНБ<sup>37</sup>.

**Дюфастон®** — только доказанные факты

**Дюфастон® (дидрогестерон)** — высокоселективный прогестаген, активный при пероральном приеме. По своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к эндогенному прогестерону. Обладает избирательностью действия и высоким сродством к прогестероновым рецепторам, что обеспечивает эффективность терапии и высокий профиль безопасности<sup>1</sup>.

Европейское общество по вопросам прогестиновой терапии на основании многочисленных исследований с применением дидрогестерона рекомендует его в терапии угрожающего и привычного выкидыша<sup>2</sup>.

Систематический обзор 2012 г., в который вошли пять рандомизированных исследований (660 пациенток), показал, что терапия дидрогестероном снижает вероятность невынашивания беременности на 47% по сравнению с контрольной группой и эффективна при лечении угрожающего выкидыша<sup>3</sup>.

Метаанализ 2016 г., включающий 10 рандомизированных клинических исследований с участием различных прогестагенов (1586 пациенток), показал, что терапия дидрогестероном приводит к снижению риска выкидыша в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой при привычном невынашивании беременности<sup>4</sup>.

**Дюфастон® (дидрогестерон)** в клинической практике используется более 55 лет, зарегистрирован и применяется более чем в 100 странах мира. Исходя из данных о продажах, суммарно с апреля 1960 г. по апрель 2014 г. более 94 млн женщин принимали дидрогестерон по разным показаниям, из них более 20 млн — во время беременности<sup>5</sup>.

1. Schindler A.E. Progesterone effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // *Maturitas*. 2009 Dec; 65 Suppl. 1. P. 3–11.

2. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens // *Gynecol. Endocrinol.* 2015 Jun ; 31(6) : P 447–449.

3. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage // *Gynecol. Endocrinol.* 2012 Dec; 28(12). P. 983–990.

4. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M., Scott R.T., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials // *Fertil Steril.* 2016 Nov; 22. [Epub ahead of print].

5. Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy // *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(2). P. 97–106.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.  
RUDFS170238 30.01.2017

*Данный материал предоставлен на правах рекламы*

## РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА В УМЕНЬШЕНИИ ИММУННОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПЛОДА

Прогестерон усиливает экспрессию  $\gamma/\delta$ -Т-клеток за счет действия особого белка с молекулярной массой 34 кДа, известного как прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ)<sup>38</sup>. Протеин ПИБФ влияет на баланс Th1-/Th2-цитокинов, смещая его в сторону цитокинов Th2-типа, которые обеспечивают более благоприятное иммунное окружение для развития эмбриона<sup>39</sup>. Было установлено, что ПИБФ стабилизирует гранулы с перфорином в натуральных киллерах (NK-клетки) и за счет этого ингибирует высвобождение перфорины из крупных гранул, что ингибирует главный механизм цитотоксичности NK-клеток<sup>40</sup>.

Первоначально по результатам исследований *in vivo* и *in vitro* возникло предположение, что аллогенные стимулы от системы «плацента–плод» могут участвовать в независимой от уровня гормонов ир-регуляции рецепторов прогестерона на  $\gamma/\delta$ -Т-клетках<sup>41,42</sup>. *Szekeress-Bartho u соавт.* показали значительно более низкую экспрессию ПИБФ у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами, беременность которых протекает без отклонений<sup>43</sup>. *Check u соавт.* при использовании интенсивной терапии прогестероном в I триместре беременности не обнаружили различий в экспрессии ПИБФ лимфоцитами<sup>44</sup>. Эти результаты наводят на мысль, что основным стимулом для ПИБФ может быть сам прогестерон либо же некоторые другие причины прерывания беременности могут быть связаны с недостаточным развитием рецепторов к прогестерону на  $\gamma/\delta$ -Т-клетках<sup>41,42,44,45</sup>. После разработки более чувствительных методов твердофазного ИФА на основе использования моноклональных антител (ранее использовался менее чувствительный иммуноцитохимический метод) было подтверждено, что прогестерон является главным стимулятором экспрессии ПИБФ (даже у мужчин), учитывая, что при достаточном воздействии эстрогены индуцируют рецепторы прогестерона на  $\gamma/\delta$ -Т-клетках, хотя даже очень высокий уровень индуцированного ПИБФ не воздействует на плод<sup>46–48</sup>.

Прогестерон может ингибировать реакции иммунного отторжения плода через какие-то другие механизмы, но не за счет индукции ПИБФ и супрессии цитолиза НК-клетками. Прогестерон может быстро действовать через эпигенетические (негеномные) взаимодействия с рецепторами мембран, например, прогестероновыми рецепторами<sup>49</sup>. Одно из исследований показало, что взаимодействие прогестерона с прогестероновыми мембранными рецепторами I-го типа по эпигенетическому пути может подавлять отторжение Т-клетками плода, являющегося по сути полутрансплантатом<sup>50</sup>.

## ВЫВОДЫ

Можно спорить, существуют ли достоверные исследования, основанные на данных доказательной медицины, чтобы обосновать лечение женщин с ПНБ препаратами прогестерона, начиная с лютеиновой фазы и продолжая на протяжении I триместра беременности. Поскольку показатели безопасности использования прогестерона хорошо изучены, нет смысла ограничивать подобную терапию, рассказывая пациенткам о недостаточном количестве исследований, подтверждающих эффективность этого вида терапии в сравнении с тщательным наблюдением и отказом от терапии.

Несмотря на то что практический комитет ASRM пришел к выводу, что никаких доказательств роли НЛФ в качестве причины потерь беременности, в отличие от доказанных структурных дефектов эндометрия, нет, он не учитывал возможное влияние прогестерона на иммунную систему<sup>35</sup>. Больше данных о том, что НЛФ может быть причиной бесплодия (и следовательно, логичной причиной ПНБ при несколько менее выраженном дефиците прогестерона), дало недавнее исследование, в котором проводилась эмпирическая терапия прогестероном в группе женщин в возрасте  $\leq 39,9$  года с необъяснимым бесплодием на протяжении более 1 года, у которых подозрение на НЛФ было основано на возрасте ( $> 30$  лет) или наличии тазовой боли (подозрение на эндометриоз с резистентностью к действию прогестерона)<sup>51,52</sup>. Спустя

6 мес у 27 из 32 женщин (84,3%) сывороточный уровень  $\beta$ -ХГЧ в лютеиновой фазе превышал 100 мМЕ/мл при монотерапии прогестероном, что сопровождалось низкой частотой спонтанных аборт<sup>51</sup>. Принимая во внимание указанные выше данные рандомизированного сравнительного исследования, стало очевидно, что применение прогестерона дает более благоприятные результаты, чем использование стимуляторов созревания фолликула при наличии зрелых фолликулов. И наоборот, при высвобождении яйцеклетки из незрелого фолликула лечение ПНБ при подозрении на НЛФ должно включать использование легкой стимуляции овуляции в случае сниженного уровня эстрадиола в середине цикла или неадекватного времени выброса эстрадиола во время фолликулярной фазы<sup>36,53</sup>. Эстрадиол, как известно, индуцирует прогестероновые рецепторы в эндометрии. Исследование уровней ПИБФ у мужчин, получавших лечение прогестероном или комбинированную терапию эстрадиолом и прогестероном, показывает, что эстрадиол также индуцирует рецепторы прогестерона на  $\gamma/\delta$ -Т-клетках<sup>48</sup>.

Лечащий врач обязан предлагать наиболее эффективное лечение, сопровождающееся наименьшим риском осложнений и затратами на его проведение. Какую альтернативу эмпирическому назначению прогестерона для лечения необъяснимого бесплодия могли бы предложить многие эрудированные члены практического комитета ASRM при подозрении на НЛФ? Они могли порекомендовать ЭКО с переносом эмбриона, что можно считать чрезвычайно дорогим и рискованным методом по сравнению с лечением прогестероном с начала лютеиновой фазы. Другим вариантом является еще более дорогой метод ведения пациенток с ПНБ — ЭКО с переносом эмбриона в сочетании с полным хромосомным скринингом abortивного материала. Последний подход на сегодняшний день может быть самой дорогой альтернативой использованию прогестерона.

Надеемся, что нынешние исследования, оценивающие сывороточный уровень ПИБФ с помощью чувствительного ИФА, смогут определить пороговый уровень, ниже которого риск потери беременности или возникновения бесплодия резко увеличивается. Однако существует один нюанс. Есть данные, согласно которым накопление ПИБФ в цитоплазме клеток может защищать раковые клетки от иммунной деструкции НК-клетками<sup>56,57</sup>. Исходное соединение ПИБФ с молекулярной массой 90 кДа определяется в цитоплазме всех клеток с высокой пролиферацией<sup>58</sup>. Вполне возможно, что прогестерон необходим для угнетения преобразования формы ПИБФ с массой 90 кДа в цитоплазме клеток в расщепленный вариант с молекулярной массой 34–36 кДа<sup>56,58</sup>. Это, конечно, не позволило бы легко определять изменения терапии прогестероном во время беременности, если это было бы основным механизмом действия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carp H.J.A. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment. Tel Aviv : Informa Healthcare, 2007.
2. Check J.H. Debate: Should progesterone supplementation be used? For // Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment / ed. H.J.A. Carp. London, UK : Informa Healthcare, 2007. Ch. 6a. P. 89–92.

3. Malik S., Regan L. Debate: Should progesterone supplementation be used? Against // *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment* / ed. H.J.A. Carp. London, UK : Informa Healthcare, 2007. Ch. 6b. P. 93–96.
4. Csapo A.I., Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy: Lutectomy evidence // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1978. Vol. 3. P. 69–81.
5. Baulieu E.E. Contraception and other clinical applications of RU-486, an antiprogestosterone at the receptor // *Science.* 1989. Vol. 245. P. 1351–1357.
6. Yeko T.R., Gorrill M.J., Hughes L.H., Rodi L.A. et al. Timely diagnosis of early ectopic pregnancy using a single blood progesterone measurement // *Fertil. Steril.* 1987. Vol. 48. P. 1048–1050.
7. McCord M.L., Muram D., Buster J.E. et al. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: Exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 66. P. 513–516.
8. Check J.H., Winkel C.A., Check M.L. Abortion rate in progesterone treated women presenting initially with low first trimester serum progesterone levels // *Am. J. Gynaecol. Health.* 1990. Vol. IV, N 2. P. 33–34.
9. Choe J.K., Check J.H., Nowroozi K. et al. Serum progesterone and 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of ectopic pregnancies and the value of progesterone replacement in intrauterine pregnancies when serum progesterone levels are low // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1992. Vol. 34. P. 133–138.
10. Check J.H., Lurie D., Davies E. et al. Comparison of first trimester serum estradiol levels in aborters versus nonaborters during maintenance of normal progesterone levels // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1992. Vol. 34. P. 206–210.
11. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A. et al. Progesterone for treating threatened miscarriage // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2011. Vol. 12. CD005943.pub4.
12. El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage // *Maturitas.* 2009. Vol. 65, suppl. 1. P. S43–S46.
13. Gerhard I., Gwinner B., Eggert-Kruse W. et al. Double-blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion // *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 1987. Vol. 8. P. 26–34.
14. Palagiano A., Bulletti C., Pace M.C. et al. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1034. P. 200–210.
15. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: A Malaysian experience // *Maturitas.* 2009. Vol. 65, suppl. 1. P. S47–S50.
16. Check J.H., Rankin A., Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy // *Fertil. Steril.* 1986. Vol. 45. P. 575–577.
17. Noyes R.W., Hertig A.I., Rock J. Dating the endometrial biopsy // *Fertil. Steril.* 1950. Vol. 1. P. 3–35.
18. Yashinaga K. Uterine receptivity for blastocyst implantation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988. Vol. 541. P. 424–431.
19. De Souza M.M., Surveyor G.A., Price R.E. et al. MUC1/episialin: A critical barrier in the female reproductive tract // *J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 45. P. 127–158.
20. Surveyor G.A., Gendler S.J., Pemberton L. et al. Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus // *Endocrinology.* 1995. Vol. 136. P. 3639–3547.
21. Creus M., Balasch J., Ordi J. et al. Integrin expression in normal and out-of-phase endometria // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 3460–3468.
22. Margarit L., Gonzalez D., Lewis P.D. et al. L-selectin ligands in human endometrium: Comparison of fertile and infertile subjects // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 2767–2777.
23. Wang B., Sheng J.Z., He R.H. et al. High expression of L-selectin ligand in secretory endometrium is associated with better endometrial receptivity and facilitates embryo implantation in human being // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60. P. 127–134.
24. Fukuda M.N., Sato T., Nakayama J. et al. Trophinin and tastin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation // *Genes Dev.* 1995. Vol. 9. P. 1199–1210.

25. Usadi R.S., Groll J.M., Lessey B.A. et al. Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 4058–4064.
26. Wetendorf M., DeMayo F.J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol. 357. P. 108–118.
27. Dominguez F., Garrido-Gomez T., Lopez J.A. et al. Proteomic analysis of the human receptive versus nonreceptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 2607–2617.
28. Parmar T., Gadkar-Sable S., Savardekar I. et al. Protein profiling of human endometrial tissues in the midsecretory and proliferative phases of the menstrual cycle // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 1091–1093.
29. DeSouza L., Diehl G., Yang E.C. et al. Proteomic analysis of the proliferative and secretory phases of the human endometrium: Protein identification and differential protein expression // *Proteomics.* 2005. Vol. 5. P. 270–281.
30. Garrido-Gomez T., Ruiz-Alonso M., Blesa D. et al. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: Clinical results // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 1078–1085.
31. Diaz-Gimeno P., Horcajadas J.A., Martinez-Conejero J.A. et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 50–60.
32. Diaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D. et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 508–517.
33. Evans G.E., Martinez-Conejero J.A., Phillipson G.T.M. et al. Gene and protein expression signature of endometrial glandular and stromal compartments during the window of implantation // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 1365–1373.
34. Young S.L., Lessey B.A., Balthazar U. et al. Defining the relationship between progesterone dose, endometrial histology and gene expression using an in vivo luteal phase defect model // *Reprod. Sci.* 2011. Vol. 8. P. 273A.
35. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: The clinical relevance of luteal phase deficiency: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1112–1117.
36. Check J.H., Nowroozi K., Wu C.H. et al. Ovulation-inducing drugs versus progesterone therapy for infertility in patients with luteal phase defects // *Int. J. Fertil.* 1988. Vol. 33, N 4. P. 252–256.
37. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97, N 5. P. 431–434.
38. Szekeres-Bartho J., Kilar F., Falkay G. et al. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis // *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 1985. Vol. 9. P. 15–18.
39. Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G. A progesterone-dependent immuno-modulatory protein alters the Th1/Th2 balance // *J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 31. P. 81–95.
40. Faust Z., Laskarin G., Rukavina D. et al. Progesterone induced blocking factor inhibits degranulation of NK cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 71–75.
41. Szekeres-Bartho J., Hadnagy J., Pacsa A.S. The suppressive effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: Unique progesterone sensitivity of pregnancy lymphocytes // *J. Reprod. Immunol.* 1985. Vol. 7. P. 121–128.
42. Szekeres-Bartho J., Weill B.J., Mike G. et al. Progesterone receptors in lymphocytes of liver-transplanted and transfused patients // *Immunol. Lett.* 1989. Vol. 22. P. 259–261.
43. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Miko E. et al. The role of  $\gamma/\delta$  T cells in the feto-maternal relationship // *Semin. Immunol.* 2001. Vol. 13. P. 229–233.
44. Check J.H., Ostrzenski A., Klimek R. Expression of an immunomodulatory protein known as progesterone induced blocking factor (PIBF) does not correlate with first trimester

- spontaneous abortions in progesterone supplemented women // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 37. P. 330–334.
45. Szekeres-Bartho J., Faust Z.S., Varga P. The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 34. P. 342–348.
  46. Cohen R., Check J.H., DiAntonio A. et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF), an immunosuppressive protein that inhibits natural killer (NK) cell cytolytic activity. detected 3 days after embryo transfer (ET) // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98, N (3). Suppl. P. S28.
  47. Check J.H., Cohen R., Jaffe A. et al. An allogeneic stimulus is not a prerequisite for the expression of the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF) // *Am. J. Reprod. Immunol.* Boston, MA : ISIR, 2013.
  48. Check J.H., Cohen R., DiAntonio A. et al. The demonstration that the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor significantly rises in males with short term progesterone exposure provides new insights into the immunology of pregnancy // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99, N 3. P. S22–S23.
  49. Thomas P. Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPR $\alpha$ ) and progesterone membrane receptor component 1 (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. P. 292–312.
  50. Chien E.J., Liao C.F., Chang C.P. et al. The non-genomic effects on NA(+)/H(+)-exchange 1 by progesterone and 20 alpha-hydroxyprogesterone in human T cells // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 211. P. 544–550.
  51. Check J.H., Liss J., Check D. The beneficial effect of luteal phase support on pregnancy rates in women with unexplained infertility // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99, N 3. Suppl. P. S23, abstract P-37.
  52. Bulun S.E., Cheng Y.H., Imir G. et al. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. Vol. 248. P. 94–103.
  53. Check J.H., Liss J.R., Shucoski K. et al. Effect of short follicular phase with follicular maturity on conception outcome // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 30. P. 195–196.
  54. Lessey B.A., Killiam A.P., Metzger D.A. et al. Immunohistochemical analysis of human estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988. Vol. 67. P. 334–340.
  55. Bergquist A., Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: Comparison of different cycle phases and ages // *Hum. Reprod.* 1993. Vol. 8. P. 2211–2217.
  56. Check J.H., Cohen R. The role of progesterone and the progesterone receptor in human reproduction and cancer // *Exp. Rev. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 8. P. 469–484.
  57. Check J.H., DiAntonio A., Check D. et al. Clinical improvement of symptomatic advancing chronic lymphocytic leukemia following mifepristone therapy despite normal serum levels of the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF) // American Association for Cancer Research Annual Meeting. Washington, DC, April 6–10, 2013.
  58. Lachmann M., Gelbmann D., Kalman E. et al. PIBF (progesterone induced blocking factor) is overexpressed in highly proliferating cells and associated with the centrosome // *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 112. P. 51–60.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: НЕОБХОДИМА ЛИ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРОГЕСТЕРОНА? — НЕТ**

---

Аиша Хамид, Шазиа Малик, Лесли Реган

### **ВВЕДЕНИЕ**

Роль прогестерона в репродуктивном цикле млекопитающих достаточно хорошо описана и не подлежит сомнению. После того как он был синтезирован в 1935 г., его фармакодинамика была тщательно изучена, после чего был начат его коммерческий выпуск. Однако несмотря на предполагаемую роль прогестерона в улучшении прогноза при ПНБ неясной этиологии, доказательной базы для его использования не хватает, несмотря на клиническое применение на протяжении десятков лет. Имея это в виду, **в настоящее время мы считаем необоснованным применение терапии прогестероном у женщин, в анамнезе которых отмечалось три и более случая последовательной потери беременности на сроке до 20 нед гестации, причина которых не определена.**

### **НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ**

#### **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ**

Удаление желтого тела в конце 7-й недели беременности приводит к ее прерыванию. Исправить ситуацию можно с помощью введения прогестерона, но не эстрогенов<sup>1</sup>. НЛФ упоминается как основное нарушение в 35–40% ПНБ неясной этиологии, что проявляется в низком уровне прогестерона в сыворотке крови и результатах биопсии эндометрия независимо от фазы цикла<sup>2,3</sup>. Тем не менее у женщин, не имеющих в анамнезе рецидивирующих аборт, при гистологическом исследовании эндометрия могут выявляться признаки НЛФ: у 50% — при изучении в одном менструальном цикле и у 25% — при исследовании в последовательных циклах<sup>4</sup>. Исследование распространенности биопсии эндометрия, проводимой независимо от фазы цикла<sup>5</sup>, не показало значимых различий между образцами, полученными от женщин, способных к деторождению, бесплодных женщин и пациенток с ПНБ, что ставит под вопрос роль этого вмешательства. В группе из 74 женщин с рецидивирующими абортами на сроке до 10 нед гестации не выявлено различий в кривых экскреции прегнандиола по сравнению с теми пациентками, у которых наблюдалась беременность с благоприятным исходом<sup>6</sup>. Фактически лучшим прогностическим индикатором может служить эстриол, уровень которого снижается в случае беременности, обреченной на прерывание.

В недавнем ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 132 женщин с рецидивирующими абортами невыясненной этиологии были проанализированы результаты измерения сывороточного уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла перед зачатием. При этом сравнивали уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы у женщин с последующими выкидышами и у женщин, которые родили живого ребенка. Концентрация прогестерона у женщин, родивших живого ребенка ( $n=86$ ), и женщин, чья беременность завершилась выкидышем ( $n=46$ ), составила  $42,3 \pm 2,4$  и  $42,5 \pm 3,2$  ммоль/л соответственно<sup>7</sup>. Из этого исследования можно сделать вывод, что измерение уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы не может служить прогностическим фактором для прогнозирования исхода последующей беременности у женщин с необъяснимыми рецидивирующими абортами. Эти результаты дополняются данными исследований Петерса (*Peters*) и соавт.<sup>5</sup>, которые предположили, что НЛФ у женщин с ПНБ не встречается.

В 1993 г. Квенби (*Quenby*) и Фаркуарсон (*Farquharson*)<sup>8</sup> исследовали 203 пары, посещавшие их клинику, и, сравнивая различные прогностические факторы, обнаружили, что олиго- или аменорея в анамнезе с большей долей вероятности приведет к потере беременности в будущем. В дальнейшем они выявили низкий уровень эстрадиола, но при этом достаточный уровень прогестерона в лютеиновой фазе, а также нормальный уровень ЛГ на протяжении всего цикла. В более поздних исследованиях было показано, что уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы ниже уровня 10 нг/мл (как маркер НЛФ) не является прогностическим фактором потери беременности в будущем для женщин, имевших в I триместре два последовательных спонтанных аборта неясной этиологии<sup>9</sup>.

### **ПРОГЕСТЕРОН И ИММУННАЯ МОДУЛЯЦИЯ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

Возникает все больше доказательств, что прогестерон является ключевым модулятором иммунного ответа, который необходим для достижения успешного исхода беременности. Сложности адаптации между материнской иммунной системой и фетоплацентарным комплексом, который на 50% является аллотрансплантатом, не до конца понятны. Наличие прогестерона и *up*-регуляция прогестероновых рецепторов децидуальных НК-клеток и плацентарных лимфоцитов, судя по всему, необходимы для защиты развивающегося трофобласта от материнского иммунного ответа<sup>10</sup>. Эти активированные клетки впоследствии синтезируют ПИБФ, за счет которого осуществляются иммуномодулирующий и антиабортный эффекты прогестерона<sup>11</sup>. В дополнение к сдвигу выработки цитокинов в сторону Th2-типа иммунного ответа цитолитическая активность НК во время беременности обратно пропорциональна уровню ПИБФ-положительных лимфоцитов<sup>12</sup>. Их нейтрализация у беременных мышей приводит к НК-связанному выкидышу<sup>11</sup>. Система Т-клеток, в частности Th1-типа, модулирует иммунный ответ путем выработки Th1-типа цитокинов (таких как ФНО- $\alpha$ ), которые вызывают цитотоксические и воспалительные реакции, или Th2-типа цитокинов (например, ИЛ-10), продуцируемых В-клетками<sup>13</sup>. Содержание цитокинов в сыворотке крови сдвигается в сторону Th2-типа при нормальной беременности, в то время как при ПНБ преобладает ответ Th1-типа<sup>14</sup>. Недавнее исследование показало, что внутримышечное введение прогестерона пациенткам с ПНБ восстанавливает

уровень растворимых рецепторов ФНО до значений, характерных для женщин, не имеющих подобного анамнеза<sup>15</sup>. В то же время лечение, начатое только на 8-й неделе беременности пациенткам в возрасте 40 лет и старше, в ряде случаев вообще не приводит к изменению уровня рецепторов, что впоследствии вызывает прерывание беременности. ПИБФ, судя по всему, является главным модулятором эффектов прогестерона. У пациенток с рецидивирующими спонтанными абортами наблюдается существенное снижение его уровня по сравнению с женщинами, чья беременность протекает нормально<sup>16</sup>. В то же время *Check и соавт.*<sup>17</sup> проводили лечение женщин в I триместре с помощью интенсивной терапии прогестероном, однако изменений в экспрессии лимфоцитами ПИБФ обнаружено не было. В этих исследованиях уровень Th-цитокинов не измерялся, в результате чего выявить реакцию на терапию прогестероном у отдельных пациенток ни по изменению уровня ПИБФ, ни по другим параметрам ответа не удалось. Эксперименты на мышах показали слабую корреляцию между отношением Th1-/Th2-цитокинов и частотой абортотворения под избирательным влиянием факторов окружающей среды, устраняющих генетически более слабые эмбрионы на ранних этапах беременности<sup>18</sup>. Несмотря на то что ряд данных, полученных при изучении грызунов, представляет некоторый интерес, информация о роли ПИБФ при беременности у человека весьма ограничена, и механизм потери беременности, обусловленной иммунологическими факторами, полностью не выяснен<sup>19</sup>.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Непонятно, какой уровень прогестерона в децидуальной ткани матки и сыворотке крови необходим для сохранения беременности на ранних сроках<sup>20</sup>. Из этого следует, что клинические испытания должны быть направлены на определение применимой дозы и способа введения поддерживающих препаратов. Кроме того, несмотря на то что критерии, которые должны быть выполнены при разработке исследования ПНБ неясной этиологии и были предложены (табл. 15.1), клинические испытания, систематически оценивающие роль прогестерона в лечении ПНБ с соблюдением этих критериев, проведены не были.

Два метаанализа, опубликованные в этом же журнале<sup>20</sup>, предоставили противоречивую информацию о ценности данного вида терапии для пациенток с потерями беременности. Голдштейн (*Goldstein*) и соавт.<sup>22</sup> включили в исследования беременных с высоким риском, у которых отмечались спонтанные аборты, мертворождение или преждевременные роды. Кроме того, авторы начинали применять препараты на различных сроках гестации, поэтому неудивительно, что видимой пользы лечение не принесло. Впоследствии они рекомендовали использовать только рандомизированные испытания в целях определения показаний к использованию препаратов прогестерона во время беременности. И наоборот, Дайя (*Daya*)<sup>23</sup> представил метаанализ данных контролируемых испытаний, изучающих эффективность терапии прогестероном во время беременности у женщин с рецидивирующими спонтанными абортами в анамнезе. Несмотря на то что ОШ достижения срока беременности по меньшей мере 20 нед составило всего 3,09 (95% ДИ — 1,28—7,42), даже он пришел к выводу, что у пациенток с рецидивирующими абортами и НЛФ в двойных слепых контролируемых рандомизированных испытаниях должен наблюдаться эффект от применения прогестерона. При более

подробном изучении данных стало понятно, почему был сделан такой вывод. Только в трех исследованиях были учтены критерии включения/исключения, но поскольку различия между экспериментальными группами были несущественными, их решили объединить в одну для достижения достаточной статистической мощности. Ни одно из трех исследований не показало значимого дефицита прогестерона. В каждом из них использовались разные препараты прогестерона, применялся свой критерий, однако все пациентки, набранные в группу исследований, должны были достичь, по крайней мере, 8-й недели беременности. Кроме того, всего было набрано только 50 пациенток и 45 женщин из контрольной группы. В работе Левина (*Levine*)<sup>24</sup> пациентки были распределены в группы поочередно, по мере их выявления, т.е. нерандомизированно. Кроме того, в ряде опубликованных Свиером (*Swyer*) и Далэем (*Daley*)<sup>25</sup> исследований аналогично не использовали методы ослепления — пациенткам вводили имплант, в то время как представителям контрольной группы были предложены таблетки плацебо. Эти данные были включены в Кокрановский метаанализ, опубликованный в 2003 г., согласно выводам которого у женщин из группы, получавшей прогестерон, отмечалось статистически значимое снижение частоты спонтанных аборт (ОШ — 0,37; 95% ДИ — 0,17–0,91)<sup>26</sup>.

В последующем небольшом исследовании<sup>27</sup> достоверное снижение частоты спонтанных аборт наблюдалось у женщин, получавших на ранних сроках гидрогестерон (10 мг внутрь), по сравнению с пациентками, которые лечения не получали ( $p < 0,05$ ). В этом исследовании женщины со средним количеством рецидивирующих аборт неясной этиологии 3,3 были рандомизированно разделены на три группы: в первую группу ( $n = 30$ ) вошли пациентки, не получавшие лечение, во вторую ( $n = 48$ ) — женщины, получавшие гидрогестерон, а в третью ( $n = 36$ ) — получавшие ХГЧ (5000 МЕ каждые 4 дня) с момента установления беременности до 12-й недели гестации. Это исследование, однако, проводилось не в соответствии с «золотыми стандартами», представленными в табл. 15.1

Таблица 15.1

### Критерии дизайна исследования по изучению эффективности лечения привычного невынашивания беременности

1. Достаточное научное обоснование.
2. Достаточная статистическая мощность, рассчитанная путем допустимого предположения (например, достижение 60% успеха без лечения, 80% — при лечении).
3. Исключение пациенток с менее чем тремя случаями потерь беременности неясной этиологии.
4. Исключение пациенток с предполагаемой причиной потери беременности.
5. Проспективный дизайн.
6. Предварительная стратификация участников по возрасту и количеству предыдущих потерь беременности (2 независимых фактора риска для последующих потерь беременности).
7. Эффективная рандомизация после предварительной стратификации.
8. Плацебо-контроль.
9. Двойное ослепление.
10. Отсутствие сопутствующего лечения.
11. Карiotипирование последующих потерь беременности.
12. Наблюдение для обеспечения безопасности

**Источник:** Hill J.A. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Standard of care or buyer beware // J. Soc. Gynecol. Invest. 1997. Vol. 4. P. 267–273.

Последующий анализ проведенных исследований был опубликован в 2011 г., при этом обращалось внимание на небольшое количество участников и тот факт, что данные имели невысокое качество (по модифицированной оценке качества Джадада (*Jadad*), показатели колебались от 0 из 5 до 2 из 5). Тем же автором была признана тенденция к уменьшению вероятности возникновения аборт на 42–69% на фоне терапии прогестероном, но подчеркнуты широта доверительных интервалов и отсутствие статистически значимых различий во всех исследованиях, кроме одного. Более того, в качестве основного момента было отмечено отсутствие данных, применимых при других важных и клинически значимых исходах беременности, таких как рождение живого ребенка<sup>28</sup>.

Самый последний Кокрановский метаанализ данных четырех исследований с включением 225 женщин с тремя последовательными потерями беременности на ранних сроках и более в анамнезе показал, что лечение прогестероном сопровождается статистически значимым снижением частоты абортов по сравнению с отсутствием лечения или плацебо (ОШ — 0,39; 95% ДИ — 0,21–0,72). В то же время качество методологии снова было признано недостаточным<sup>29</sup>.

## ВЫВОДЫ

В Великобритании лицензированы три лекарственные формы прогестерона для применения при беременности на ранних сроках — внутримышечная форма прогестерона, вагинальная форма прогестерона и дидрогестерон для применения внутрь. Лицензия на эти препараты будет действовать в течение 10–20 лет\*. Однако количество исследований, определяющих эффективность терапии прогестероном на ранних сроках беременности, невелико, и число участников также остается небольшим. Если быть кратким, эти данные не полностью отвечают критериям для обобщения значимых результатов. Кроме того, разнообразие биологических и фармакологических переменных не дает возможность экстраполировать результаты различных исследований на всю совокупность. Важно отметить, несмотря на отсутствие явных побочных эффектов воздействия на мать и плод, из-за относительно небольшого количества испытуемых все же предполагается наличие определенной степени риска, который не был обнаружен.

Наблюдаемая частота повторения спонтанных абортов после трех предыдущих эпизодов превышает 50%. Желание назначить по возможности безопасное и хорошо переносимое лечение вполне объяснимо, особенно в свете появления научного понимания причин прерывания беременности на раннем сроке. Кроме того, было показано, что психологическая поддержка со стороны медицинских работников может улучшать прогноз беременности. **Потребность сделать хоть что-нибудь для группы отчаявшихся пациенток ведет к желанию действовать без учета данных доказательной медицины.** Несмотря на то что подобное лечение вроде бы и не приносит вреда, необходимость назначения терапии прогестероном при ПНБ в лучшем случае является спорной, а в худшем — недостаточной.

\* К настоящему времени лицензия действует только на первые два препарата.

В Великобритании 90% врачей по-прежнему не убеждены в наличии положительных эффектов прогестерона и считают необходимым планирование крупного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования<sup>28</sup>. Результаты подобного исследования по применению терапии прогестероном при привычном невынашивании все ждут с нетерпением. Исследование PROMISE («Прогестерон при потере беременности») является крупным мультицентровым исследованием эффекта применения циклогеста<sup>®</sup> в форме вагинальных пессариев по сравнению с плацебо. Финансовую поддержку исследованию предоставляет отделение Оценки медицинских технологий Совета по медицинским исследованиям (ISRCTN 92644181). Надеемся, что результатом данного исследования будет получение четкого определения роли прогестерона в тактике ведения пациенток с ПНБ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B. et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972. Vol. 112. P. 1061–1067.
2. Jones G.S. The luteal phase defect // *Fertil. Steril.* 1976. Vol. 27. P. 351–356.
3. Daya S., Ward S. Diagnostic test properties of serum progesterone in the evaluation of luteal phase defects // *Fertil. Steril.* 1988. Vol. 49. P. 168–170.
4. Davis O.K., Berkeley A.S., Naus G.J. et al. The incidence of luteal phase defect in normal, fertile women, determined by serial endometrial biopsies // *Fertil. Steril.* 1989. Vol. 51. P. 582–586.
5. Peters A.J., Lloyd R.P., Coulam C.B. Prevalence of out-of-phase endometrial biopsy specimens // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. P. 1738–1745; discussion 1745–1746.
6. Klopper A., Michie E.A. The excretion of urinary pregnanediol after the administration of progesterone // *J. Endocrinol.* 1956. Vol. 13. P. 360–364.
7. Yan J., Liu F., Yuan X. et al. Midluteal serum progesterone concentration does not predict the outcome of pregnancy in women with unexplained recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online.* 2013. Vol. 26. P. 138–141.
8. Quenby S.M., Farquharson R.G. Predicting recurring miscarriage: What is important? // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 82. P. 132–138.
9. Ogasawara M., Kajjura S., Katano K. et al. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 806–809.
10. Roussev R.G., Higgins N.G., McIntyre J.A. Phenotypic characterization of normal human placental mononuclear cells // *J. Reprod. Immunol.* 1993. Vol. 25. P. 15–29.
11. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Polgar B. et al. The role of gamma/delta T cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy: A review // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 44–48.
12. Szekeres-Bartho J., Faust Z., Varga P. The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 34. P. 342–348.
13. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. P. 389–396.
14. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F. et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 713–718.
15. Chernyshov V.P., Vodyanik M.A., Pisareva S.P. Lack of soluble TNF-receptors in women with recurrent spontaneous abortion and possibility for its correction // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 54. P. 284–291.
16. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Miko E. et al. The role of gamma/delta T cells in the fetomaternal relationship // *Semin. Immunol.* 2001. Vol. 13. P. 229–233.

17. Check J.H., Ostrzenski A., Klimek R. Expression of an immunomodulatory protein known as progesterone induced blocking factor (PIBF) does not correlate with first trimester spontaneous abortions in progesterone supplemented women // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 37. 330–334.
18. Clark D.A., Chaouat G., Gorczynski R.M. Thinking outside the box: Mechanisms of environmental selective pressures on the outcome of the materno-fetal relationship // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 47. P. 275–282.
19. Laird S.M., Tuckerman E.M., Cork B.A. et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. P. 163–174.
20. Azuma K., Calderon I., Besanko M. et al. Is the luteo-placental shift a myth? Analysis of low progesterone levels in successful art pregnancies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P. 195–198.
21. Hill J.A. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: «Standard of care or buyer beware» // *J. Soc. Gynecol. Invest.* 1997. Vol. 4. P. 267–273.
22. Goldstein P., Berrier J., Rosen S. et al. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. Vol. 96. P. 265–274.
23. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A metaanalysis of controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. Vol. 96. P. 275–280.
24. Levine L. Habitual Abortion. A controlled study of progestational therapy // *West. J. Surg. Obstet. Gynecol.* 1964. Vol. 72. P. 30–36.
25. Swyer G.I., Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion // *Br. Med. J.* 1953. Vol. 1. P. 1073–1077.
26. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progestogen for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD003511.
27. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. P. 431–434.
28. Coomarasamy A., Truchanowicz E.G., Rai R. Does first trimester progesterone prophylaxis increase the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriages? // *Br. Med. J.* 2011. Vol. 342. Article ID d1914.
29. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 10. CD003511.

## ОБСУЖДЕНИЕ: ПРОГЕСТАГЕНЫ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

---

Говард Дж.А. Карп

В главах 14 и 15 обсуждался вопрос о необходимости терапии прогестероном при ПНБ. Поднимались вопросы теоретических основ, диагностики НЛФ и иммунологического действия прогестерона. Однако, учитывая доступность большого количества препаратов, содержащих прогестагены, это может поставить читателя в затруднительное положение: какой из прогестеронов назначать и назначать ли их вообще? В этой главе мы попытаемся провести сравнительную оценку различных типов прогестерона и доказать (или опровергнуть) его эффективность.

Прогестагены используются для лечения привычного невынашивания в случаях, когда предположительной причиной является материнский фактор, например, НЛФ. В главах 3, 11 и 12 описаны эмбриональные причины ПНБ. У 40% женщин причиной ПНБ являются хромосомные аномалии эмбриона, не совместимые с жизнью. С учетом этих данных необходимо оценить эффект прогестерона. В основе оценки относительных преимуществ различных прогестагенов должны лежать данные об их эффективности с учетом возможных побочных действий на мать или плод.

### ОЦЕНКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Определение сывороточного уровня прогестерона необходимо, для того чтобы сделать прогноз в отношении дальнейшего развития беременности и даже установить диагноз потери беременности. Самый низкий уровень прогестерона, связанный с развивающейся беременностью, составил 5,1 мг/мл в исследованиях, проведенных Стоваллом (*Stovall*) и соавт.<sup>1</sup> Однократное выявление уровня прогестерона  $\geq 25$  мг/мл сопровождается 97% вероятностью наличия развивающейся беременности. Ал-Себаи (*Al-Sebai*) и соавт.<sup>2</sup> суммировали данные по 358 угрожающим абортам на сроке до 18 нед. Уровень прогестерона  $\leq 45$  ммоль/л (14 мг/мл) при однократном определении позволял дифференцировать аборт от прогрессирующей беременности (чувствительность — 87,6%, специфичность — 87,5%). Согласно данным Арка (*Arck*) и соавт.<sup>3</sup>, низкий уровень прогестерона ( $\leq 12$  нг/мл) сопровождается повышенным риском развития спонтанного аборта. Однако определение сывороточного уровня прогестерона является недостаточно достоверным методом. В крови может быть выявлено как минимальное, так и максимальное его значение, что связано с импульсным характером его секреции. Они могут

различаться в десятки раз<sup>4</sup>. Уровень прогестерона может быть нормальным, а гистологические нарушения свидетельствовать о дефиците прогестероновых рецепторов. При наличии аномалий эмбриона выработка ХГЧ снижается. Низкий уровень ХГЧ приводит к снижению уровня прогестерона. Таким образом, **низкий уровень прогестерона** является скорее механизмом, а не причиной аборта. С учетом этих обстоятельств диагностику и лечение следует проводить скорее эмпирически, чем основываться на уровне прогестерона.

При исследованиях роли прогестерона необходимо учитывать другие прогностические факторы, чтобы выводы исследования можно было считать достоверными. Эти факторы описаны в главе 1 и включают следующие:

1. Наиболее важным прогностическим фактором является количество предыдущих спонтанных аборт. Чем больше количество потерь беременности в анамнезе, тем меньше вероятность рождения живого ребенка. С увеличением числа спонтанных аборт шансы на рождение живого ребенка уменьшаются<sup>5</sup>. Каждая последующая потеря беременности уменьшает этот шанс на 23%<sup>6</sup>.

2. Возраст матери.

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Дайя (*Daya*)<sup>7</sup> привел метаанализ контролируемых исследований, где изучалась эффективность применения прогестерона при ПНБ. ОШ достижения срока 20 нед беременности составило 3,09 (95% ДИ — 1,28–7,42). Однако ни одно из трех сообщений, приведенных Даем<sup>7</sup> в метаанализе, не имело достаточной статистической мощности, чтобы показать статистическую значимость. В каждом исследовании использовались разные схемы применения прогестерона. Ни одно из них не учитывало воздействие прогностических факторов или хромосомных аномалий. Кроме того, эти испытания проводились с 1950-х по 1960-е гг., когда еще было недоступно раннее УЗИ, при подборе выборки не учитывалось наличие сердцебиения плода. В связи с этим некоторые пациенты могли получить лечение уже после гибели эмбриона. Плюс ко всему при подборе пациенток в группы исследования не учитывалось время начала лечения. Таким образом, некоторые пациентки могли получить лечение уже после обеспечения жизнеспособности плода. Отс-Уайтхед (*Oates-Whitehead*) и соавт.<sup>8</sup> провели переоценку результатов применения прогестерона при ПНБ, полученных из Кокрановской базы данных. При этом они смогли найти только три статьи, которые были получены из предыдущего метаанализа, проведенного Даем<sup>7</sup>. Результаты были аналогичными. Отс-Уайтхед (*Oates-Whitehead*) и соавт. сделали вывод, что «получены определенные доказательства эффективности применения прогестерона во время беременности в случае наличия трех и более спонтанных аборт в анамнезе, однако необходимы дополнительные исследования». В дальнейшем были проведены два таких исследования<sup>9,10</sup>, и в обоих оценивали применение дидрогестерона. Статистически значимое снижение числа последующих потерь беременности было отмечено в обоих исследованиях.

Данные обновленного метаанализа представлены на рис. 16.1. Они демонстрируют статистически значимое ОШ рождения живого ребенка, которое

составило 3,18 (95% ДИ — 2,02–5,10). Также были предприняты дополнительные попытки провести рандомизированные исследования эффективности дидрогестерона<sup>11</sup>, от которых впоследствии отказались из-за отсутствия необходимого числа пациентов для исследования. В настоящий момент проводится крупное мультицентровое исследование (PROMISE), изучающее эффект применения микронизированного прогестерона у женщин с ПНБ невыясненной этиологии. Однако, поскольку при проведении PROMISE не учитываются воздействия хромосомных аномалий эмбриона, вероятнее всего, результат будет отрицательным. Эти данные в дальнейшем необходимо будет добавить к результатам метаанализа, отображенным на рис. 16.1, чтобы сделать соответствующие выводы.

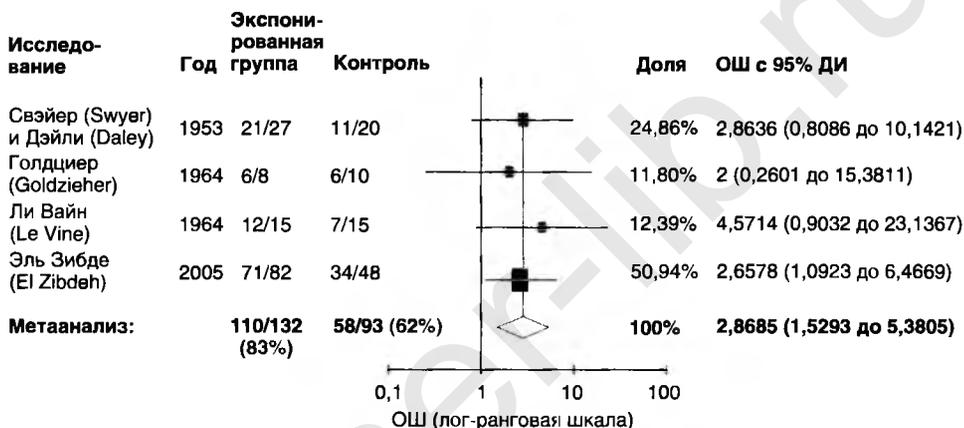


Рис. 16.1. Метаанализ использования терапии прогестероном при привычном невынашивании беременности

## КАКОЙ ПРОГЕСТАГЕН СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ

Часто используется термин «натуральный прогестерон». В то же время все прогестагены, включая микронизированный прогестерон, вырабатываются на основе растительных стероидов, выделяемых из *Dioscorea mexicana* — растения из семейства батата, родиной которого является Мексика. *Dioscorea* содержит стерол, который называется диосгенином. Диосгенин впоследствии преобразуется в прогестерон, с чем и связано его натуральное происхождение. Однако сам по себе прогестерон неэффективен. Для применения с лечебной целью его необходимо или микронизировать, или видоизменить с помощью ультрафиолетового облучения до дидрогестерона или преобразовать в 17-оксипрогестерон. Таким образом, каждый прогестаген подвергается искусственному воздействию\*. Следующий раздел посвящен использованию прогестагенов при беременности.

\* Натуральность — понятие, указывающее на природное происхождение. Народ (в том числе и врачи) любит лечиться без «химии», «гормонов» и т.п. «Натуральность» в применении в лекарственных средствах — это прямой неадаптированный перевод с английского на русский язык; речь идет о биоидентичности.

## МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

Микронизированный прогестерон может быть введен внутрь или вагинально. Применение внутрь удобнее, однако прогестерон разрушается в печени. Отмечается крайняя изменчивость его концентрации в плазме\*<sup>12</sup>. Могут наблюдаться побочные эффекты в виде тошноты, головной боли и сонливости. Вагинальное применение позволяет избежать печеночного метаболизма, обеспечивает быструю абсорбцию, высокую биодоступность и возможность местного воздействия на эндометрий<sup>13</sup>. Его применение не сопровождается болевыми ощущениями и сопряжено с малым количеством побочных эффектов. В то же время может отмечаться недостаточная приверженность к его применению со стороны пациентов. Так, вагинальное назначение не применимо в некоторых социальных группах. Затруднительно его применение и при наличии кровянистых или других вагинальных выделений, поскольку существует вероятность его смывания в случае обильного кровотечения.

Для создания рис. 16.1 потребовалось тщательное изучение литературных данных статей в базах EMBASE и MEDLINE® с использованием терминов поиска: прогестерон, прогестагены, микронизированный прогестерон, 17-оксипрогестерон, Дюфастон® или дидрогестерон. Сообщений об использовании микронизированного прогестерона при привычном невынашивании не обнаружено.

## ПРОГЕСТЕРОН ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ

Прогестерон может быть преобразован для внутримышечного введения либо в 17-гидроксипрогестерона ацетат, либо в 17-гидроксипрогестерона капроат для депо-препаратов. Препарат представляет собой масляную суспензию для инъекций. Прогестерон для внутримышечного введения позволяет создавать оптимальную концентрацию в крови. Однако при таком способе введения отмечается множество побочных эффектов, включающих выраженную боль, отек, зуд и другие реакции в месте введения, образование абсцессов, гиперчувствительность, кашель, одышку, повышенную утомляемость, головокружение, зуд в области половых органов, повышение риска гестационного сахарного диабета, перепады настроения, головную боль, вздутие и боль в животе, боль в области промежности, запор, диарею, тошноту, рвоту, артралгии, депрессию, снижение полового влечения, нервозность, сонливость. Также иногда возникают увеличение молочных желез, боль в грудной клетке, дизурия, полиурия, инфекции мочевыводящих путей, выделения из влагалища, лихорадка. Могут наблюдаться гриппоподобные симптомы, боль в спине или в ногах, нарушения сна, инфекции верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, акне и зуд\*\*<sup>14</sup>.

Существуют определенные опасения относительно клещевины обыкновенной семян масла (Касторового масла\*)<sup>\*\*\*</sup>, которое используется в качестве наполнителя и может стимулировать родовую деятельность путем активации

\* В РФ прием микронизированного прогестерона при беременности разрешен для интравагинального применения.

\*\* За почти полвека работы в различных клиниках с пациентками, сохраняющими беременность, в том числе только с 2,5% прогестероном, подобных тяжелых осложнений редактор не видел. Впрочем, как и достоверного эффекта. — *Примеч. ред.*

\*\*\* В СССР и РФ — Персикового масла\*<sup>⊗</sup>.

высвобождения простагландинов<sup>15,16</sup>. В трех клинических исследованиях с участием пациенток с одноплодной беременностью был выявлен повышенный риск развития спонтанного аборта по сравнению с плацебо<sup>17–19</sup>. На основании этих данных в 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) (FDA) высказало свою озабоченность консультативному комитету и заявило о необходимости исследований, которые смогли бы установить связь между использованием 17-оксипрогестерона с повышенным риском потери беременности или замершей беременности во II триместре<sup>14</sup>. Между тем в одном исследовании по применению 17-гидроксипрогестерона ацетата при ПНБ<sup>20</sup> с участием 18 пациенток был обнаружен незначительный положительный эффект, который к тому же не имел статистической значимости.

## ДИДРОГЕСТЕРОН

Дидрогестерон получают путем обработки прогестерона ультрафиолетовым облучением, что приводит к изменению его пространственной структуры. По своей структуре и фармакологическим свойствам он схож с прогестероном и оказывает свое воздействие путем влияния на прогестероновые рецепторы. Фактически дидрогестерон имеет на 50% большее сродство к рецепторам, чем сам прогестерон<sup>21</sup>. Дидрогестерон имеет высокую биодоступность при применении внутрь. Несмотря на то что он разрушается в печени, его метаболит, 20-дигидродидрогестерон, биологически активен, в то время как метаболиты прогестерона (прегнандиол, прегнантриол и прегнанолон) являются неактивными. Поскольку дидрогестерон связывается с рецепторами напрямую, это не приводит к изменению сыровоточного уровня прогестерона, и, следовательно, подавления образования прогестерона в плаценте не происходит<sup>22</sup>. Побочных эффектов при применении дидрогестерона возникает очень мало. Оценка его применения проводилась в 1977–2005-е гг., когда 38 млн женщин получали лечение\* с использованием дидрогестерона, при этом его влиянию подверглись более 10 млн плодов<sup>23</sup>. Препарат не удаляется из влагалища при кровотечении и других выделениях. Из шести статей, результаты которых представлены на рис. 13.1, только дидрогестерон показал статистически значимый клинический эффект, хотя все три исследования имели недостаточную мощность для подтверждения статистической значимости эффективности дидрогестерона. Всего в исследования были включены 95 пациенток. Кумар (*Kumar*) и соавт.<sup>10</sup> в свое исследование по изучению использования дидрогестерона при привычном невынашивании включили 348 пациенток.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

При изучении прогестагенов достаточно серьезным вопросом является их влияние на возникновение врожденных пороков развития. В большинстве отчетов обращали внимание на андрогенные и антиандрогенные эффекты. Есть данные, что производные 19-нортестостерона могут привести к вирилизации самок крыс. У человека признаков вирилизации описано не было. Тем не менее результаты испытаний на крысах привели к отказу от использования производных 19-нортестостерона при беременности. Прогестерон сам по себе

\* Данные о продажах.

обладает антиандрогенным эффектом. В ряде работ отмечалась связь между применением прогестерона и увеличением случаев развития гипоспадии. В одном исследовании использование 17-гидроксипрогестерона ацетата привело к увеличению частоты спонтанных аборт<sup>14</sup>. На андрогенные рецепторы дидрогестерон не влияет. Как отмечалось выше, в работе Куиссера Люфта (*Queisser Luft*)<sup>23</sup>, 10 млн плодов подверглось влиянию дидрогестерона, при этом повышенного риска возникновения пороков развития в связи с его применением зарегистрировано не было.

## ВЫВОДЫ

Прогестерон во время беременности выполняет различные функции, самой важной из них является обеспечение ее развития. Несмотря на то что у 25% пациенток отмечается статистически значимое увеличение вероятности рождения живого ребенка, учитывались только материнские причины возникновения ПНБ, в результате чего полученные результаты могут быть искажены воздействием факторов со стороны плода. Поскольку некоторые данные метаанализа, представленного на рис. 16.1, основываются на документальных источниках 1950–1960-х гг., их биологическая и медицинская значимость находится под вопросом. В то же время более новые исследования демонстрируют выраженный эффект от использования дидрогестерона. В настоящий момент с нетерпением ожидаются результаты исследования по применению микронизированного прогестерона.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stovall T.G., Ling F.W., Carson S.A. et al. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy // *Fertil. Steril.* 1992. Vol. 57. P. 456–457.
2. Al-Sebai M.A., Kingsland C.R., Diver M. et al. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995. Vol. 102. P. 364–369.
3. Arck P.C., Rucke M., Rose M. et al. Early risk factors for miscarriage: A prospective cohort study in pregnant women // *Reprod. Biomed. Online.* 2008. Vol. 17. P. 101–113.
4. Abraham G.E., Maroulis G.B., Marshall J.R. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone // *Obstet. Gynecol.* 1974. Vol. 44. P. 522–525.
5. Daya S., Gunby J. The effectiveness of allogeneic leucocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 294–302.
6. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. Worldwide collaborative observational study and metaanalysis on allogenic leucocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 55–72.
7. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A metaanalysis of controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. Vol. 96. P. 275–280.
8. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progesterone for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD003511.
9. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. P. 431–434.
10. Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: A double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial // *Fertil. Steril.*

2014. pii: S0015-0282(14)02022-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251. [Epub ahead of print]
11. Walch K., Hefler L., Nagele F. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: The prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2005;18:265–9.
  12. Di Renzo G.C., Mattei A., Gojnic M. et al. Progesterone and pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 17. P. 598–600.
  13. von Eye Corleta H., Capp E., Ferreira M.B. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004. Vol. 58. P. 105–108.
  14. FDA Reproductive Health Drugs Advisory Committee. August 29, 2006 Meeting to discuss NDA21-945.
  15. Brancazio L.R., Murtha A.P., Heine R.P. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1087–1088.
  16. O'Sullivan M.D., Hehir M.P., O'Brien Y.M. et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. P. 453.
  17. Yemini M., Borenstein R., Dreazen E. et al. Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 151. P. 574–577.
  18. Meis P.J. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 2379–2385.
  19. Keirse M.J.N.C. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 97. P. 149.
  20. Goldzieher J.W. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion // *JAMA.* 1964. Vol. 188. P. 651–654.
  21. King R.J., Whitehead M.I. Assessment of the potency of orally administered progestins in women // *Fertil. Steril.* 1986. Vol. 46. P. 1062–1066.
  22. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* 2003. Vol. 10. N 46. Suppl. 1. P. S7–S16.
  23. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: Overview of birth defects reported since 1977 // *Early Hum. Dev.* 2009. Vol. 85. P. 375–377.

## ОБСУЖДЕНИЕ: НЕОБХОДИМО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА? — ДА

---

Джеймс Уокер

### ВВЕДЕНИЕ

В конце 1920-х гг. Аллен (*Allen*) и Корнер (*Corner*) провели экспериментальную работу, в которой показали, что препараты, полученные из экстракта желтого тела, обеспечивали успешное поддержание беременности у животных с удаленными яичниками<sup>1</sup>. Последующие работы показали, что эти препараты содержали прогестерон. Тем не менее первоначальная работа по использованию прогестерона в сохранении беременности на ранних сроках у кастрированных кроликов потерпела неудачу. Такое положение дел сохранялось вплоть до 1939 г., до момента публикации данных об успешном проведении испытания<sup>2</sup>. Различия в проведенных исследованиях объяснялись тем, что кастрация проводилась позже 11-го дня после спаривания, уже после того, как произошла имплантация эмбриона. В других работах высказывается предположение, что более важную роль в поддержании беременности на ранних сроках играют эстрогены<sup>3</sup>. Однако, в отличие от маленьких животных, у которых аборт после удаления яичников практически неизбежен, у более крупных животных и у человека результаты овариэктомии могут различаться. В одних случаях вслед за удалением яичников наступает аборт, в других — после удаления яичников в середине гестации беременность продолжает успешно развиваться без гормональной поддержки. Стало понятно, что эффект зависит от срока гестации<sup>4</sup>. Эндогенный прогестерон необходим только до 8-й недели беременности человека, после чего она продолжает развиваться независимо от него. Желтое тело играет решающую роль на ранних сроках, после чего гормональную поддержку начинает обеспечивать трофобласт. Эта передача полномочий происходит между 7-й и 8-й неделей беременности.

На основании того, что прогестерон играет важную роль в процессе сохранения нормальной беременности, была принята концепция о ведущей роли дефицита прогестерона в возникновении спонтанных абортов. В конце 1940-х гг. было показано, что причиной бесплодия и привычного невынашивания у женщин с регулярным менструальным циклом может быть функциональный репродуктивный дефицит<sup>5</sup>. Эти нарушения были обусловлены дефицитом выработки прогестерона во время лютеиновой фазы цикла (НЛФ). Подобные расстройства проявляются недостаточным созреванием эндометрия и встречаются у 60% женщин с привычным невынашиванием. Однако эти ранние иссле-

дования оставили вопрос открытым, поскольку надежного метода определения времени цикла не было. Учитывая, что во многих исследованиях нормальным считался 28-дневный цикл, нарушения со стороны эндометрия могли быть связаны с циклами большей продолжительности. Тем не менее более поздние исследования подтвердили нарушение функции желтого тела и связанный с этим дефицит прогестерона в лютеиновой фазе у женщин со спонтанными абортами в анамнезе, однако их процент был невелик<sup>6</sup>. В одном из немногих проспективных исследований с участием женщин с тремя последовательными спонтанными абортами и более в 17% случаев их причиной считалась НЛФ<sup>7</sup>. Подобные проявления НЛФ чаще встречаются при потерях беременности на ранних сроках (до появления сердцебиения плода), а не поздних<sup>8</sup>.

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

### ВМЕШАТЕЛЬСТВА – ЭСТРОГЕНЫ

Если причиной абортот являются гормональные нарушения, гормональная поддержка может привести к положительному лечебному эффекту. Проблема терапии стероидными гормонами состоит в том, что их невозможно принимать внутрь, для этого требуются синтетические аналоги. Поскольку в ранних работах была показана эффективность применения эстрогенов<sup>3</sup>, первые клинические испытания проводились с использованием диэтилстильбэстрола<sup>6</sup> (ДЭСБ), нестероидного эстрогена. Он применялся в больших дозах. Ни одно исследование не подтвердило эффективность его применения, при этом в 1970-е гг. было доказано его влияние на потомство женского пола<sup>9–11</sup>. Мало того, что эффекта от введения эстрогенов не наблюдалось, применение данных препаратов имело серьезные последствия для родившихся девочек. Они включали аномалии развития шейки матки, возникновение ПНБ и в крайних случаях развитие светлоклеточной карциномы влагалища. Эти исследования имели большое значение для изучения риска вредного воздействия гормональной терапии на плод, находящийся в матке.

### ВМЕШАТЕЛЬСТВА – ПРОГЕСТЕРОН

В предыдущих исследованиях было высказано предположение, что прогестерон играет важную роль в гормональной поддержке беременности на ранних сроках. На современном этапе интерес представляет его использование при ЭКО. Для поддержания лютеиновой фазы предполагается его раннее введение после переноса эмбриона. В исследованиях отмечается увеличение количества благополучных исходов беременности<sup>12</sup>. Интересен тот факт, что **синтетический прогестерон оказался более эффективным, чем микронизированный**. Вследствие риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников применение ХГЧ рекомендовано не было.

Кокрановский систематический обзор исследований по использованию прогестерона для предупреждения спонтанных абортот **не показал достаточной эффективности независимо от способа введения или типа прогестерона**<sup>13</sup>. Тем не менее в подгруппе пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе отмечалось значимое увеличение частоты рождения живого ребенка. Во всех исследованиях было показано отсутствие выраженных побочных эффектов. Таким образом, **очевидна некоторая польза от применения прогестерона в плане**

увеличения случаев рождения живых детей у женщин с ПНБ. Проводимое в настоящее время обширное мультицентровое исследование (PROMISE) призвано определить роль прогестерона в этом феномене\*<sup>14</sup>.

### ВМЕШАТЕЛЬСТВА — ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

ХГЧ является гормоном, вырабатываемым плацентой и отвечающим за поддержание желтого тела на ранних этапах беременности. Если плацентация нарушается, уровень ХГЧ может снижаться в ответ на уменьшение уровня прогестерона, что в конечном итоге приводит к спонтанному аборту<sup>15</sup>. В большей степени, чем экзогенный прогестерон, ХГЧ может стимулировать выработку эндогенного прогестерона и снижать риск неблагоприятного воздействия на плод производных прогестерона. Два небольших ранних исследования по изучению привычного невынашивания подтвердили положительный эффект применения ХГЧ<sup>16, 17</sup>, что, в свою очередь, привело к более расширенным исследованиям. В части из них никакой пользы не обнаружено<sup>18</sup>, а в других была получена информация, подтверждающая его использование<sup>19</sup>. В результате метаанализа этих четырех испытаний было высказано предположение, что лечение с применением ХГЧ снижает риск возникновения спонтанных абортов у женщин с ПНБ в анамнезе (ОШ — 0,26; 95% ДИ — 0,14–0,52)<sup>20</sup>. Тем не менее авторы предупредили читателей о выявленных недостатках предыдущих исследований. Подробный анализ одного из исследований предположил частичный положительный эффект ХГЧ у женщин с олигоменореей<sup>19</sup>. Карп (*Carp*)<sup>21</sup> подверг критике методы, лежащие в основе этих исследований, и призвал к более масштабному подходу для получения ответа на этот вопрос. Проведенный позднее метаанализ<sup>22</sup> с использованием Кокрановской базы данных включил пятое исследование<sup>23</sup>, в котором изучалась роль ХГЧ в рамках рандомизированного исследования. В результате включения этого исследования в метаанализ была выявлена статистически значимая польза от применения ХГЧ (коэффициент риска составил 0,51; 95% ДИ — 0,32–0,81; 5 исследований, 302 женщины). После включения ранних<sup>24</sup> и более поздних крупных наблюдательных исследований<sup>21</sup> в обновленный метаанализ было обнаружено снижение относительного риска (ОР) возникновения последующих абортов до 0,44 (95% ДИ — 0,31–0,63; 7 исследований, 671 женщина) (рис. 17.1). Эти исследования различались между собой по критериям отбора, случайности распределения и наличию ослепления. В большинстве опубликованных метаанализов не учитываются данные исследований, проведенных по сниженным стандартам, так как в этом случае их статистическая значимость теряется. Авторы самого последнего Кокрановского систематического обзора<sup>22</sup> отмечают неоднозначность доказательств роли ХГЧ в предупреждении привычного невынашивания. Они указывают на необходимость рандомизированного контролируемого испытания с адекватным дизайном с обеспечением соответствующего методологического качества, что позволит определить, насколько эффективно будет применение ХГЧ при ПНБ. При этом важно отметить, что во всех опубликованных исследованиях отмечается положительный эффект от его применения. Таким образом, потеря значимости в большей мере связана с уменьшением количества исследований в метаанализе, а не с исключением из него статей, содержащих системати-

\* Примеч. ред. см. на с. 204.

ческие ошибки. Подробный анализ исследований привел к постановке ряда интересных вопросов, которые подчеркнули некоторые проблемы в изучении ПНБ. Квенби (*Quenby*) и Фаркуарсон (*Farquharson*)<sup>19</sup> предположили эффективность ХГЧ при наличии олигоменореи, а Карп (*Carp*)<sup>21</sup> показал более выраженную значимость его применения при плохом прогнозе, что обычно означает большое число предыдущих потерь беременности.

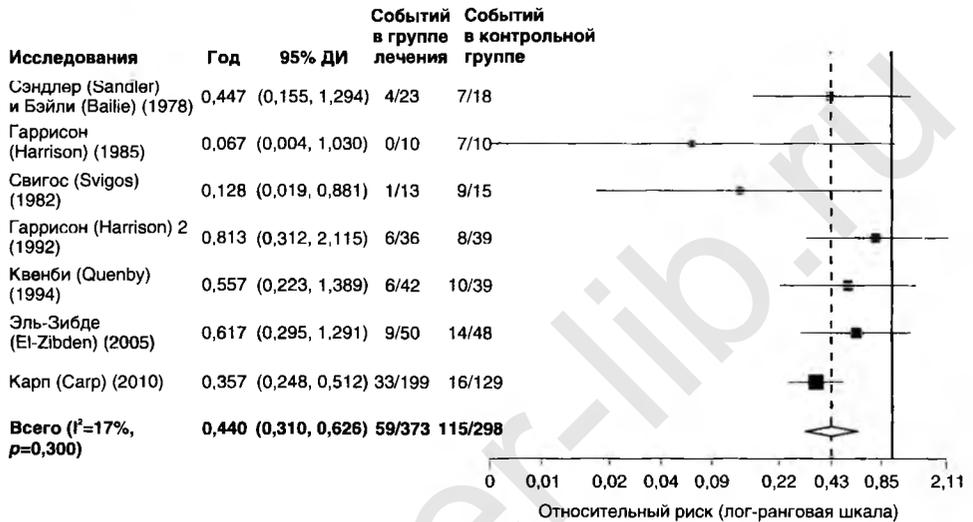


Рис. 17.1. Форест-график кумулятивных исследований использования хорионического гонадотропина человека при привычном невынашивании беременности

## ПРОБЛЕМЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

Во всех опубликованных исследованиях успешность лечения составила 84% (диапазон — 82–100) в исследуемой группе и 61% (диапазон — 30–80) — в контрольной. Это свидетельствует в пользу того, что с учетом статистических различий вероятность неблагоприятного прогноза выше для контрольной группы, которая является отражением фонового прогноза для отобранных пациентов<sup>21</sup>.

## СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ

Во многих исследованиях лечение начинали после ультразвукового подтверждения развивающейся беременности. Поскольку более чем 75% рецидивов спонтанного аборта случается до и только 25% после ультразвукового определения сердцебиения плода, на момент УЗИ большинство прерываний беременности уже произошло. Ранние исследования показали, что польза гормональной терапии проявляется только на начальных стадиях беременности, и ее назначение после 8-й недели гестации нецелесообразно. В исследовании, проведенном Эль-Зибде (*El-Zibdeh*)<sup>23</sup>, включение пациенток в исследуемую группу проводилось на ранних сроках беременности. В этом исследовании была показана значимая польза от применения при привычном невынашивании как орального прогестерона, так и (в меньшей мере) ХГЧ.

## ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Не имеет смысла ожидать эффект от применения ХГЧ при кариотипических абберациях, так как его влияние на исход беременности может проявиться только при нормальном хромосомном наборе эмбриона. В этих исследованиях результаты не подвергались корректировке в зависимости от обнаружения кариотипических аббераций. В исследовании серии случаев, проведенном Карпом (*Carp*)<sup>21</sup>, в группе пациенток, получавших ХГЧ, в семи случаях причиной спонтанного аборта послужила трисомия (по хромосомам 2, 15, 16, 16, 21, 22 и 22), двое из этих пациенток в последующем родили живых детей на фоне терапии ХГЧ. Если бы эти пациентки были исключены из результатов исследования, эффективность применения ХГЧ была бы еще выше.

## НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ

Несмотря на то что привычное невынашивание традиционно определяется при трех последовательных потерях беременности, в некоторых исследованиях для увеличения общего количества участников привлекают пациенток после двух спонтанных аборт. В своем недавнем обзоре Карп (*Carp*) отметил, что у пациенток с более высокой частотой потерь беременности (пять и больше) наблюдается более выраженный эффект лечения<sup>25</sup>. Частично это объясняется тем, что более высокая вероятность повторного возникновения нарушений приводит к большей частоте потерь в контрольной группе. Это не означает, что у тех женщин, у которых количество потерь беременности ниже, не будет выявлена эффективность лечения. В связи с тем, что они имеют большие шансы на успех, польза от применения ХГЧ меньше выражена и доказать ее труднее.

## СРОКИ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Вполне вероятно, если ХГЧ эффективен, он будет эффективен и у женщин с гормональной недостаточностью на ранних сроках беременности. Одной из групп с очевидной эффективностью ХГЧ являются **пациентки с олигоменореей<sup>19</sup>, у которых в то же время наблюдаются повторяющиеся ранние (до 8 нед) потери беременности**. Именно в эти сроки гестации, в соответствии с научными предположениями, гормональная поддержка может быть максимально эффективной.

## Выводы

Терапия ХГЧ не является панацеей для всех случаев привычного невынашивания, но может быть эффективной в конкретных целевых группах. Существует определенная проблема отбора в такую группу. Понятно, что вряд ли будет польза от его применения у женщин с известной причиной потери беременности, такой как АФС и хромосомные аномалии. Однако у пациенток с повторными ранними потерями беременности (до появления сердцебиения плода) и у тех, у кого наблюдается нарушение цикла, проявление его положительного действия более вероятно. Используя данный критерий, почти 30% пациенток с привычным невынашиванием могут быть

обеспечены гормональной поддержкой с ожидаемой вероятностью успеха около 85%<sup>23</sup>. Более сложен другой вопрос: что назначать — прогестерон или ХГЧ? Однако, учитывая возможное побочное действие экзогенных гормонов на матку, назначение ХГЧ как более естественного при схожем эффекте все же предпочтительнее.

Таким образом, я выступаю за использование ХГЧ в лечении привычного невынашивания, но только после надлежащего отбора пациенток.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen W.M., Corner G.W. Physiology of the corpus luteum: III. normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum // *Am. J. Physiol.* 1929. Vol. 88. P. 340–346.
2. Allen W.M., Heckel G.P. Maintenance of pregnancy by progesterone in rabbits castrated on the 11th day // *Am. J. Physiol.* 1939. Vol. 125. P. 31–35.
3. Heckel G.P., Allen W.M. Maintenance of the corpus luteum and inhibition of parturition in the rabbit by injection of estrogenic hormone // *Endocrinology.* 1939. Vol. 24. P. 137–139.
4. Russ W. The maintenance of pregnancy in the human after removal of both ovaries — case report // *Ann. Surg.* 1940. Vol. 111, N 5. P. 871–873.
5. Jones G.E.S. Some newer aspects of the management of infertility // *JAMA.* 1949. Vol. 141. P. 1123–1129.
6. Miller H., Durant J.A., Ross D.M., O'Connell F.J. Corpus luteum deficiency as a cause of early recurrent abortion: A case history // *Fertil. Steril.* 1969. Vol. 20, N 3. P. 433–438.
7. Tulppala M., Bjorsen U.M., Stenman U.H. et al. Luteal phase defect in habitual abortion: Progesterone in saliva // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 56, N 1. P. 41–44.
8. Li T.C., Iqbal T., Anstie B. et al. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78, N 5. P. 1100–1106.
9. Lanier A.P., Noller K.L., Decker D.G. et al. Cancer and stilbestrol. A follow-up of 1,719 persons exposed to estrogens in utero and born 1943–1959 // *Mayo Clin. Proc.* 1973. Vol. 48, N 11. P. 793–799.
10. Vessey M.P., Fairweather D.V., Norman-Smith B., Buckley J. A randomized double-blind controlled trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy: Long-term follow-up of mothers and their offspring // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1983. Vol. 90, N 11. P. 1007–1017.
11. Bamigboye A.A., Morris J. Oestrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 3. CD004271.
12. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 10. CD009154.
13. Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 10. CD003511.
14. PROMISE trial. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN92644181>.
15. Tong S., Wallace E.M., Rombauts L. Association between low day 16 hCG and miscarriage after proven cardiac activity // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107, N 2. Pt 1. P. 300–304.
16. Svigos J. Preliminary experience with the use of human chorionic gonadotrophin therapy in women with repeated abortion // *Clin. Reprod. Fertil.* 1982. Vol. 1, N 2. P. 131–135.
17. Harrison R.F. Treatment of habitual abortion with human chorionic gonadotropin: Results of open and placebo-controlled studies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1985. Vol. 20, N 3. P. 159–168.
18. Harrison R.F. Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992. Vol. 47, N 3. P. 175–179.

19. Quenby S., Farquharson R.G. Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: A controlled trial // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 62, N 4. P. 708–710.
20. Scott J.R., Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 1996. Vol. 1. CD000101.
21. Carp H.J. Recurrent miscarriage and hCG supplementation: A review and metaanalysis // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26, N 10. P. 712–716.
22. Morley L.C., Simpson N., Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD008611.
23. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97, N 5. P. 431–434.
24. Sandler S.W., Baillie P. The use of human chorionic gonadotropin in recurrent abortion // *S. Afr. Med. J.* 1979. Vol. 55, N 21. P. 832–835.
25. Carp H.J. hCG supplementation in recurrent miscarriage: Pros and cons // *Gonadal and Nongonadal Actions of Gonadotropins* / eds A.R.C. Kumar, P.K. Chaturvedi, A. Halder, N. Rahman. New Delhi : Narosa Publishing House, 2010.

## ОБСУЖДЕНИЕ: НЕОБХОДИМО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА? — НЕТ

---

Хариш М. Бхандари, Сиобхан Квенби

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на все усилия, направленные на определение основных причин рецидивирующих аборт, в большинстве случаев они остаются необъяснимыми. Такие пары просят, а иногда даже требуют назначить лечение, которое помогло бы им достичь благополучного исхода будущей беременности. В результате из года в год назначают гормональную терапию и/или проводят коррекцию иммунного статуса. Большинство вмешательств назначают эмпирически, и они не имеют в основе убедительных доказательств, которые должны быть получены из исследований с тщательно проработанным дизайном. В этой главе мы утверждаем, что, несмотря на, казалось бы, положительные биологические эффекты применения ХГЧ, **он может оказывать пагубное влияние на процесс децидуализации** у матери, являющейся важной составляющей сохранения беременности на ранних сроках. Систематические обзоры данных клинических исследований<sup>1</sup> не поддерживают применение ХГЧ.

ХГЧ играет важную роль в развитии беременности на ранних сроках, поскольку он поддерживает выработку стероидных гормонов желтым телом. Кроме того, было обнаружено, что он способен оказывать разнообразное влияние на деятельность половых желез и другие органы. ХГЧ является гликопротеином и имеет структуральное сходство с другими гормонами гликопротеинового ряда, включающими ЛГ, ФСГ и ТТГ. Эти гормоны имеют одинаковые  $\alpha$ -субъединицы, но отличающиеся  $\beta$ -субъединицы, которые обеспечивают их биологическую специфичность. ХГЧ представляет собой не одну молекулу. Определены пять различных вариантов, которые могут быть разделены в зависимости от последовательности связи аминокислот  $\beta$ -субъединицы с общей  $\alpha$ -субъединицей. Обнаружено, что они выполняют различные функции<sup>2</sup>. Существуют три формы ХГЧ, играющие важную роль для беременности на ранних сроках: 1) стандартный ХГЧ, продуцируемый синцитиотрофобластом; 2) сульфатированный ХГЧ, который синтезируется под влиянием гонадотропинов<sup>3</sup> гипофиза и 3) гипергликозилированный ХГЧ (гХГЧ), секретируемый исключительно вневорсинчатый цитотрофобластом<sup>4,5</sup>. Две другие формы —  $\beta$ -ХГЧ и гипергликозилированный  $\beta$ -ХГЧ — вырабатываются в большинстве случаев рака на поздних стадиях и могут

способствовать инвазии опухоли (за исключением хориокарциномы и герминогенных опухолей)<sup>6,7</sup>.

Различные изоформы ХГЧ выполняют различные и многочисленные биологические функции. Стандартный ХГЧ отвечает за поддержание секреции прогестерона, участвует в ангиогенезе, дифференцировке клеток трофобласта и подготовке эндометрия к имплантации эмбриона. Он имеет большое значение для предупреждения иммунного отторжения фетальных и плацентарных тканей, отвечает за расслабление миометрия и играет важную роль в развитии органов плода.

Сульфатированный ХГЧ, который имеет более длительный период полувыведения по сравнению с ЛГ, поддерживает действие ЛГ по обеспечению овуляции, влияет на выработку андростендиона тека-клетками и продукцию прогестерона клетками желтого тела. rХГЧ усиливает имплантацию путем обеспечения роста и инвазии клеток цитотрофобласта. Он также участвует в развитии хориокарциномы и герминогенного рака<sup>2</sup>.

ХГЧ определяется в сыворотке начиная с момента имплантации. Его уровень постепенно увеличивается и достигает пика к 10-й неделе, после чего остается стабильным на протяжении всей беременности. Его основными функциями являются временное поддержание желтого тела и сохранение продукции прогестерона лютеиновыми клетками. Продукция прогестерона плацентой начинается приблизительно с 7-й недели беременности (лютеоплацентарный сдвиг)<sup>8</sup>. Данные исследований на человеке позволили предположить, что повышение уровня ХГЧ в первые несколько недель беременности необходимо для дальнейшего синтеза прогестерона желтым телом. При отсутствии беременности введение экзогенного прогестерона вызывает длительное функционирование желтого тела. Это в тех случаях, когда ХГЧ был введен перед началом регрессии лютеинового тела, которая наблюдается в конце лютеиновой фазы. У беременных с угрозой прерывания введение ХГЧ приводит к значительному увеличению уровней его и прогестерона<sup>9</sup>. В серии клинических испытаний Гапо (*Csapo*) и соавт. показали, что удаление желтого тела, проведенное до 7-й недели гестации, приводит к снижению уровня прогестерона и последующему прерыванию беременности. Экзогенное введение прогестерона предупреждало возникновение эффекта удаления желтого тела. В то же время, когда желтое тело было удалено после лютеоплацентарного сдвига, беременность сохранялась. Из этого следует, что желтое тело на тот момент больше не играло важной роли в процессе выработки прогестерона<sup>8,10,11</sup>.

Спонтанная циклическая децидуализация стромального отдела эндометрия является важной трансформацией, которая помогает эндометрию выполнять функции биосенсора и быть восприимчивым к индивидуальным сигналам эмбриона. Стандартными маркерами децидуализации являются индукция прокинетицина-1 (PROK-1) — жизненно важного цитокина, регулирующего рецептивность эндометрия, пролактина и инсулиноподобного фактора роста, связывающего протеин-1. ХГЧ сильно тормозит экспрессию PROK-1, пролактина<sup>12</sup> и инсулиноподобного фактора роста, связывающего протеин-1<sup>13</sup> в децидуализированных стромальных клетках эндометрия женщин с нормальным репродуктивным анамнезом. Таким образом, трофобласт способен модулировать децидуальную реакцию матери. Однако, когда этот эксперимент был повторен на стромальных клетках женщин с привычным невынашиванием, был получен другой ответ, при котором отмечалось значительное усиление

экспрессии PROK-1 и пролактина<sup>12</sup>. Такое выраженное отличие действия ХГЧ на стромальные клетки женщин с рецидивирующими спонтанными абортами свидетельствует о том, что **ХГЧ может и не иметь положительного клинического значения в исходе беременности.**

Наличие субоптимального уровня ХГЧ отражает нарушение развития беременности на ранних сроках. Большое количество наблюдательных клинических исследований подтверждает связь между этими двумя явлениями. Авторы<sup>14</sup> обнаружили, что нарушение беременности на ранних сроках связано с недостатком продукции ХГЧ, а снижение уровня ХГЧ отражает увеличение вероятности возникновения аномалий развития эмбриона. Кроме того, этот вид ХГЧ имеет меньшую биологическую активность, чем ХГЧ, синтезируемый при нормальной беременности. В то же время *Kato и соавт.*<sup>15</sup> по результатам другого наблюдательного исследования, изучавшего уровень ХГЧ и его функциональную активность у женщин с привычным невынашиванием, предположили, что уровень ХГЧ у этой группы может быть значительно ниже по сравнению с контрольной группой. При этом его биологическая активность может практически не отличаться от таковой у женщин с нормально протекающей беременностью. Это снижение продукции и возможность изменения функций ХГЧ могут быть связаны с гибелью клеток трофобласта, предшествующей спонтанному abortу.

Подводя итог сказанному, следует отметить, что из проведенных исследований очевидно решающее значение ХГЧ именно при ранней беременности, когда он обеспечивает поддержание продукции стероидных гормонов желтым телом и подготовку эндометрия к имплантации. Недостаточность уровня этого гликопротеина при беременности на ранних сроках может привести к неблагоприятному исходу, такому как спонтанный abort или ПНБ. Однако при этом ХГЧ оказывает потенциально неблагоприятное воздействие на процесс децидуализации в условиях *in vitro*.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

### УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Недавно были приведены данные из Кокрановского систематического обзора об использовании ХГЧ при угрозе прерывания беременности<sup>16</sup>. Обзор включил три исследования, два из которых были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми (высокого качества). Они охватывали в общей сложности 312 женщин. Метаанализ, в котором сравнивали действие ХГЧ с плацебо, не смог продемонстрировать какого-либо положительного эффекта от применения ХГЧ при спонтанном abortе (ОР — 0,66; 95% ДИ — 0,42–1,05). Когда были отдельно проанализированы только два исследования высокого качества, значимой разницы влияния на исход беременности отмечено не было (ОР — 0,83; 95% ДИ — 0,46–1,46).

В недавнем Кокрановском систематическом обзоре по изучению роли ХГЧ в профилактике спонтанного abortа<sup>1</sup> было проанализировано два исследования (с участием 118 женщин), данные о которых не были включены в предыдущий обзор, выполненный Девасиланом (*Devaseelan*) и соавт.<sup>16</sup>. Никакого значимого преимуществва от использования ХГЧ для минимизации риска угрозы прерывания беременности отмечено не было (ОР — 0,52; 95% ДИ — 0,15–1,82).

Важно отметить, что лютеоплацентарный сдвиг происходит на 7-й неделе и продолжается до 12-й недели беременности. Это значит, что роль желтого тела к этому времени подходит к концу, но в исследованиях из этого обзора уровень ХГЧ определялся вне этого периода.

### РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ СПОНТАННЫЕ АБОРТЫ

Многие исследования применения ХГЧ у женщин с рецидивирующими абортами свидетельствуют об улучшении исходов беременности, при этом сообщается об отличающихся результатах исследований. Опубликованный недавно Кокрановский обзор применения ХГЧ для предупреждения потерь беременности<sup>1</sup> определил 12 исследований, но включил в рассмотрение только пять (табл. 18.1)<sup>17–21</sup>. В него вошли те исследования, в которых оценивали эффективность профилактической роли ХГЧ у женщин с повторяющимися потерями беременности невыясненной этиологии (302 женщины). По данным метаанализа этих исследований возникло предположение, что женщины, получавшие ХГЧ, имеют ряд преимуществ перед теми, у кого применялось плацебо или вообще лечение не проводилось (ОР — 0,51; 95% ДИ — 0,32–0,81). Среднее количество пациенток, которых необходимо было пролечить для получения положительного эффекта, составило семь.

Таблица 18.1

#### Хорионический гонадотропин человека против плацебо при привычном невынашивании беременности\*

Исследование	Количество случаев спонтанных абортов на все случаи лечения при беременности		Кoeffициент риска (95% ДИ)
	лечение	контроль	
Свигос ( <i>Svigos</i> ) <sup>17</sup>	1/13	9/15	0,13 (0,02–0,51)
Гаррисон ( <i>Harrison</i> ) <sup>18</sup>	0/10	7/10	0,07 (0,00–1,03)
Гаррисон ( <i>Harrison</i> ) <sup>19</sup>	6/36	8/39	0,81 (0,31–2,11)
Квенби ( <i>Quenby</i> ) и Фаркуарсон ( <i>Farquharson</i> ) <sup>20</sup>	6/42	6/9	0,93 (0,33–2,64)
Эль-Зибде ( <i>El-Zibdeh</i> ) <sup>21</sup>	9/50	14/48	0,62 (0,30–1,29)
Всего	22/151	44/151	0,51 (0,32–0,81)

*Примечание.* Гетерогенность:  $\chi^2=6,54$ ;  $df=4$  ( $p=0,16$ );  $I^2=39\%$ .

\* Приведенные схемы и рисунки являются оригиналами из статей, взятых из Кокрановской базы данных.

Метаанализ является методологическим инструментом, используемым для объединения результатов релевантных исследований по конкретной теме в целях получения суммарного количества исследуемых пациентов. При этом проблемой для интерпретации результатов может быть статистическая неоднородность, если в одном или в нескольких исследованиях неожиданно проявляется чрезмерная вариабельность эффекта лечения. Этот метаанализ характеризовался высокой неоднородностью и учитывал результаты преимущественно двух исследований<sup>17, 18</sup>, причем оба указывали на эффективность использования ХГЧ (см. табл. 18.1). Кроме того, в разнообразных исследованиях не анализиро-

вали такие значимые прогностические факторы, как возраст матери или количество спонтанных аборт в анамнезе. Следовательно, здесь была бы более уместна модель случайных эффектов. Когда эта модель была использована для уменьшения гетерогенности, авторы не обнаружили значимой разницы между исследуемой группой, группой, получавшей плацебо, и группой, не получавшей лечение вообще (ОР — 0,55; 95% ДИ — 0,28–1,09), однако гетерогенность при этом осталась прежней ( $I^2=39\%$ ).

Когда авторы исключили из анализа два самых старых исследования, имевших серьезные методологические недостатки<sup>17,18</sup>, значимый эффект применения ХГЧ по сравнению с группой, получавшей плацебо или не получавших лечение, обнаружен не был (ОР — 0,74; 95% ДИ — 0,44–1,23) (табл. 18.2). При этом однородность между результатами была выше ( $I^2=0\%$ ). В заключение авторы сделали вывод, что **четких доказательств эффективности применения ХГЧ у женщин с ПНБ не существует**, и любое улучшение, которое может проявиться в группе леченных ХГЧ, является случайным.

Таблица 18.2

**Хорионический гонадотропин человека против плацебо при привычном невынашивании беременности, за исключением двух исследований\***

Исследование	Количество случаев невынашивания на все случаи лечения при беременности		Кoeffициент риска (95% ДИ)
	лечение	контроль	
Гаррисон ( <i>Harrison</i> ) <sup>19</sup>	6/36	8/39	0,81 (0,31–2,11)
Квенби ( <i>Quenby</i> ) и Фаркуарсон ( <i>Farquharson</i> ) <sup>20</sup>	6/42	6/9	0,93 (0,33–2,64)
Эль-Зибде ( <i>El-Zibdeh</i> ) <sup>21</sup>	9/50	14/48	0,62 (0,30–1,29)
Всего	21/128	28/126	0,74 (0,44–1,23)

*Примечание.* Гетерогенность:  $\chi^2=0,45$ ,  $df=2$  ( $p=0,80$ );  $I^2=0\%$ .

\* Приведенные схемы и рисунки являются оригиналами из статей, взятых из Кокрановской базы данных.

Недавнее нерандомизированное исследование, в котором участвовало 328 пациенток с тремя потерями беременности и более, показало, что профилактическое назначение ХГЧ на ранних сроках беременности статистически достоверно улучшало прогноз рождения живого ребенка до 15% (ОШ — 1,88; 95% ДИ — 1,16–3,04)<sup>22</sup>. Более выраженный эффект (абсолютная польза — 34%) наблюдался в группе женщин с пятью спонтанными абортами и более (ОШ — 4,33; 95% ДИ — 1,7–11,3). Однако следует быть внимательным при экстраполяции результатов исследования на общую популяцию, поскольку группы вряд ли будут сопоставимы из-за систематической ошибки отбора.

В нескольких исследованиях были данные об отсутствии побочных эффектов при использовании ХГЧ, в связи с чем был сделан вывод, что ХГЧ остается безопасным для матери. Риск врожденных пороков развития был одинаковым в обеих группах, поэтому ХГЧ, судя по всему, не увеличивает риск развития врожденных пороков и безопасен для ребенка. Данных было недостаточно, чтобы прокомментировать влияние ХГЧ на риск рождения ребенка с низкой массой тела, недоношенности, неонатальной смертности и на стоимость лечения.

## ОЛИГОМНОРЕЯ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Олигоменорея может быть связана с эндокринными нарушениями, в результате чего повышается риск неблагоприятного исхода беременности. Частота выявления олигоменореи среди женщин со спорадическими абортами значительно выше (21%)<sup>23</sup> по сравнению с наблюдаемой в общей популяции (0,9%)<sup>24</sup>. Hasegawa и соавт.<sup>23</sup> наблюдали популяцию из 119 женщин со спонтанными абортами в I триместре беременности на сроке до 11 нед. При этом количество женщин, у которых спонтанная потеря эуплоидной беременности отмечалась на фоне олигоменореи в анамнезе, было значительно больше (34%) по сравнению с теми пациентками (12,5%), у которых потеря беременности произошла на фоне нарушений кариотипа ( $p < 0,01$ ). Еще одним интересным наблюдением этого исследования стало то, что у 57% женщин с олигоменореей эмбрион при спонтанном аборте имел нормальный кариотип. Эта находка в высокой мере подтверждает предположение, что **олигоменорея и следующая за ней задержка овуляции чаще сопровождаются прерыванием эуплоидной, а не анеуплоидной беременности**. В проспективном когортном исследовании была изучена роль анамнеза заболевания и данных обследования для выявления компонентов, выступающих в роли предикторов исхода последующей беременности при ПНБ<sup>25</sup>. У женщин с олигоменореей вероятность последующих спонтанных абортов была выше, в то время как регулярный менструальный цикл позволял предположить более благоприятный прогноз в отношении исхода беременности. В группе женщин с олигоменореей были выявлены отличия гормонального профиля по сравнению с женщинами с регулярным циклом. Они проявлялись в низком уровне эстрадиола, но нормальном уровне прогестерона в лютеиновой фазе и нормальном содержании ЛГ на протяжении менструального цикла.

Квенби (*Quenby*) и Фаркуарсон (*Farquharson*)<sup>20</sup> провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование использования ХГЧ у женщин с ПНБ невыясненной этиологии [включая Кокрановский обзор, проведенный Морли (*Morley*) и соавт.]. Анализ показал, что для женщин с ПНБ и олигоменореей **назначение ХГЧ на ранних сроках беременности приводило к значимой ( $p=0,039$ ) вероятности благополучного исхода с рождением живого ребенка (85%) по сравнению с группой плацебо и теми, кто получал поддерживающую терапию (40%)**. При этом различия в исходе беременности для женщин с регулярным циклом не отмечено (табл. 18.3). Однако следует отметить, что при анализе подгрупп отмечалась склонность к возникновению систематических ошибок, а количество испытуемых было очень мало.

Таблица 18.3

**Результаты рандомизированного контролируемого исследования по применению хорионического гонадотропина человека у женщин с регулярным менструальным циклом и олигоменореей**

Исход	Олигоменорея		Регулярные циклы	
	плацебо	ХГЧ	плацебо	ХГЧ
Невынашивание	6	2	4	4
Рождение живого ребенка	4	11	25	25
Частота успешного окончания беременности, %	40	85	86	86
$p$	—	<0,05	—	—

## ВЫВОДЫ

На сегодняшний день существующих данных явно недостаточно, для того чтобы в полной мере оценить роль применения ХГЧ на ранних сроках беременности женщинам с ПНБ невыясненной этиологии. Существуют биологические и клинические доводы, говорящие как за его применение в лечении, так и против. В настоящий момент терапию ХГЧ следует назначать женщинам только в условиях исследований. Следует избегать рекомендаций в отношении эмпирического применения ХГЧ на ранних сроках беременности, которые и без того могут быть стрессом для женщины. Существует острая потребность в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях с достаточной мощностью и тщательно проработанным дизайном, в которых бы сравнили использование ХГЧ с действием плацебо и создали бы доказательную базу применения ХГЧ в улучшении прогноза исхода беременности у пациенток с ПНБ. Дизайн каждого такого исследования должен четко соответствовать стандартизованной номенклатуре и ограничиваться женщинами, абортивный материал которых имел нормальный кариотип. Такие исследования технически возможны, однако требуют мультицентрового подхода к включению большого количества испытуемых. Подобные испытания требуют серьезных финансовых затрат. Анализ подгрупп должен быть направлен на четкое определение эффективности применения ХГЧ с учетом таких межгрупповых различий, как более старший возраст матери, количество предыдущих аборт, наличие ожирения и нарушений менструального цикла. Рекомбинантный ХГЧ является более очищенной формой по сравнению с ХГЧ, полученным из мочи. Одним из направлений исследования должно стать сравнение безопасности и эффективности этих двух форм.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morley L.C., Simpson N., Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD008611.
2. Cole L.A. hCG, five independent molecules // *Clin. Chim. Acta.* 2012. Vol. 413. P. 48–65.
3. Birken S., Maydelman Y., Gawinowicz M.A. et al. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin // *Endocrinology.* 1996. Vol. 137. P. 1402–1411.
4. Kovalevskaya G., Genbacev O., Fisher S.J. et al. Trophoblast origin of hCG isoforms: Cytotrophoblasts are the primary source of chorio-carcinoma hCG // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002. Vol. 194. P. 147–155.
5. Cole L.A., Dai D., Butler S.A. et al. Gestational trophoblastic diseases: Pathophysiology of hyperglycosylated hCG-regulated neoplasia // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 102. P. 144–149.
6. Acevedo H.F., Hartstock R.J. Metastatic phenotype correlates with high expression of membrane-associated complete  $\beta$ -human chorionic gonadotropin in vivo // *Cancer.* 1996. Vol. 78. P. 2388–2399.
7. Regelson W. Have we found the «definitive cancer biomarker»? The diagnostic and therapeutic implications of human chorionic gonadotropin-beta statement as a key to malignancy // *Cancer.* 1995. Vol. 76. P. 1299–1301.
8. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Wiest W.G. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973. Vol. 115. P. 759–765.
9. Qureshi N.S., Edi-Osagie E.C., Ogbo V. et al. First trimester threatened miscarriage treatment with human chorionic gonadotrophins: A randomised controlled trial // *BJOG.* 2005. Vol. 112. P. 1536–1541.

10. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B. et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972. Vol. 112. P. 1061–1067.
11. Csapo A.I., Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1978. Vol. 33. P. 69–81.
12. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M. et al. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. Article ID e10287.
13. Licht P., Russu V., Lehmeyer S. et al. Intrauterine microdialysis reveals cycle-dependent regulation of endometrial insulin-like growth factor binding protein-1 secretion by human chorionic gonadotropin // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. P. 252–258.
14. Ho H.H., O'Connor J.F., Nakajima S.T. et al. Characterization of human chorionic gonadotropin in normal and abnormal pregnancies // *Early Pregnancy.* 1997. Vol. 3. P. 213–224.
15. Kato K., Mostafa M.H., Mann K. et al. Human chorionic gonadotropin exhibits normal biological activity in patients with recurrent pregnancy loss // *Gynecol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 179–186.
16. Devaseelan P., Fogarty P.P., Regan L. Human chorionic gonadotrophin for threatened miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 12. CD007422.
17. Svigos J. Preliminary experience with the use of human chorionic gonadotrophin therapy in women with repeated abortion // *Clin. Reprod. Fertil.* 1982. Vol. 1. P. 131–135.
18. Harrison R.F. Treatment of habitual abortion with human chorionic gonadotropin: Results of open and placebo-controlled studies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1985. Vol. 20. P. 159–168.
19. Harrison R.F. Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992. Vol. 47. P. 175–179.
20. Quenby S., Farquharson R.G. Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: A controlled trial // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 62. P. 708–710.
21. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97. P. 431–434.
22. Carp H.J.A. Recurrent miscarriage and hCG supplementation: A review and metaanalysis // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. P. 712–716.
23. Hasegawa I., Takakuwa K., Tanaka K. The roles of oligomenorrhoea and fetal chromosomal abnormalities in spontaneous abortions // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. P. 2304–2305.
24. Münster K., Schmidt L., Helm P. Length and variation in the menstrual cycle — A cross-sectional study from a Danish county // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992. Vol. 5. P. 422–429.
25. Quenby S.M., Farquharson R.G. Predicting recurring miscarriage: What is important? // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 82. P. 132–138.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

---

Ротем Инбар, Мири Блэнк, Йегуда Шенфилд

### ВВЕДЕНИЕ

АФС впервые в качестве синдрома был определен в 1983 г.<sup>1</sup>. Его проявления — рецидивирующие тромбозы и/или потери беременности, связанные с наличием АФА. Известны несколько подтипов АФА. Используются **три диагностических теста**: определение антикардиолипиновых антител (АКЛА), антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 ( $\beta_2$ -ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВАК)<sup>2</sup>. За последние несколько десятилетий после открытия синдрома он стал известен как системный процесс, способный оказывать влияние на каждую систему органов. Поскольку для возникновения АФС, как и для других аутоиммунных заболеваний, не установлено **ни одной специфической причины**, его этиологию предложено считать **сочетанием экологических, гормональных и генетических факторов**<sup>3-5</sup>. В частности, основываясь на этом определении, акушерский АФС относится к осложнениям беременности, возникающим у пациенток с персистенцией АФА<sup>6</sup>.

Критерии, используемые для определения акушерского АФС, следующие: одна потеря беременности после срока гестации 10 нед; три спонтанных аборта и более на ранних сроках беременности без других установленных причин; преэклампсия или плацентарная недостаточность, сочетающаяся с преждевременными родами до 34 нед гестации<sup>7-9</sup>. К настоящему времени признано, что АФА представляет собой наиболее частый приобретенный фактор риска излечимых причин невынашивания беременности и связанных с ним акушерских осложнений<sup>2</sup>. АФА являются не только методом диагностики АФС, но и основным патофизиологическим фактором, который обуславливает различные клинические проявления синдрома.

Тромбоз сосудов плаценты первоначально является центральным звеном всех осложнений беременности, связанных с этим синдромом<sup>9</sup>. В последние годы накопилась группа гетерогенных клинических, экспериментальных и гистологических данных, демонстрирующих, что внутриплацентарный тромбоз является далеко не единственным патогенетическим фактором<sup>10</sup>. Выявлены другие механизмы развития акушерских осложнений и нарушений со стороны плаценты, которые описаны ниже. Основы иммунологии этого процесса обсуждаются в главе 27.

Патофизиология АФС вовлекает все пути системы коагуляции, а также другие механизмы, не связанные с повышением свертывания крови. Сами по себе АФА обладают токсичностью для развивающегося плода. При их пассивном переносе от человека к беременной мыши, не имеющей АФА, эти антитела вызывают потерю беременности<sup>11</sup>. Активная иммунизация патогенными для человека моноклональными АКЛА индуцирует клинические проявления АФС у мышей BALB/c (рис. 19.1)<sup>12</sup>. Кроме того, сыворотка крови женщины с АФС обладает высокой тератогенностью для эмбриона крысы в культуре клеток, а также нарушает рост эмбриона<sup>13</sup>. Более того, очищенная фракция IgG сыворотки крови пациентки с АФС оказывает прямое повреждающее воздействие на эмбрион и желточный мешок, замедляя их рост<sup>14</sup>. В этой главе рассматриваются этиология и патофизиология АФС с особым акцентом на акушерские осложнения и потерю беременности.

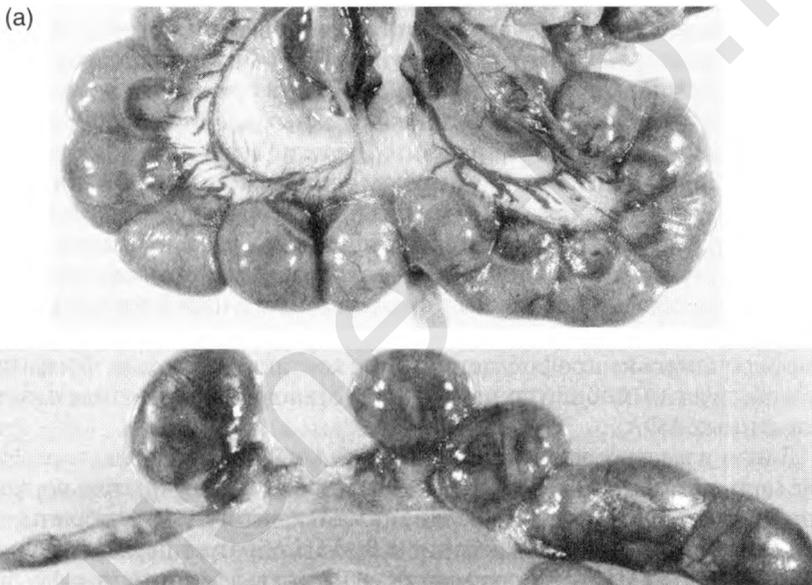


Рис. 19.1. Сравнение здоровых беременных мышей с мышами с антифосфолипидным синдромом: а — здоровая беременность; б — резорбция плаценты у мыши, эквивалентная потере плода у человека

## ЭТИОЛОГИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Фосфолипиды — основной компонент всех мембран клеток, в которых они формируют два слоя. Каждый фосфолипид состоит из глицеринового фрагмента, прикрепленного к двум этерифицированным цепям жирных кислот (одной насыщенной и одной ненасыщенной), а также соединенных фосфоэфирными боковыми спиртовыми группами. В норме внутренний слой фосфолипидов состоит из отрицательно заряженных анионных или спиртовых групп, обращенных к цитоплазме, а внешний слой — из нейтральных или цвиттер-ионных спиртовых групп, обращенных ко внеклеточной жидкости или к кровотоку<sup>15</sup>. Некоторые состояния могут нарушать толерантность к собственным

фосфолипидам и стимулировать образование АФА. В случае ишемии, повреждения клетки или нарушения иммунорегуляции (аутоиммунного процесса) отрицательно заряженные фосфолипиды могут выходить на поверхность наружного слоя мембраны, а в присутствии кальция или при низком рН могут формироваться в конусообразные, гексагональные фазы конфигурации фосфолипидов. Эти изменения могут представлять собой антигенный стимул для продукции АФА или давать возможность ряду сывороточных белков с прокоагулянтной активностью [ $\beta_2$ -гликопротеиду-1 ( $\beta_2$ -ГП1), протромбину, протеинам С, S и аннексину V] связывать эпитопы фосфолипидов, что представляет их иммунной системе как уникальные неоантигенные конформации, которые распознаются и приводят к образованию АФА<sup>16</sup>. В последнем случае АФА могут распознавать или фосфолипиды области этого комплекса, или эпитопы, состоящие из части фосфолипидов и соседних аминокислот на белковом носителе, либо они изолированно действуют только на белок.

Сама беременность является триггером событий, которые позволяют белковым кофакторам связывать фосфолипиды (ФЛ) и становиться антигенами, обуславливающими продукцию АФА. Ткани плаценты постоянно изменяются, и это ремоделирование приводит к выходу внутренних фосфолипидов мембраны клетки на ее поверхность. Вышедшие на поверхность ФЛ при этом могут становиться прямым стимулом для выработки АФА или связываться с белками плазмы, образуя неоантигены, которые приводят к их продукции. Этот процесс был доказан для фосфатидилсерина. Несмотря на наличие активной мембраносвязанной АТФ-зависимой аминокислототрансферазы, которая обычно перемещает фосфолипиды с наружного монослоя во внутренний, фосфатидилсерин выходит на наружную поверхность мембраны при дифференцировке трофобласта<sup>17</sup>. При контакте с кровью фосфатидилсерин способствует иммобилизации  $\beta_2$ -ГП1 и становится антигеном для продукции патогенных АФА.

Давно известно, что для действия АФА необходим кофактор. Этот кофактор (аполипопротеин Н или  $\beta_2$ -гликопротеид-1), отрицательно заряженный фосфолипид, связывающий белки, является антигеном мембраны, с которым связываются АФА. Их связывание с  $\beta_2$ -ГП1 образует двухвалентное соединение — IgG- $\beta_2$ -ГП1, которое имеет повышенную аффинность к фосфолипидам мембраны клетки<sup>18</sup>. Физиологическая функция  $\beta_2$ -ГП1 неизвестна. Дефицит  $\beta_2$ -ГП1 не сопровождается возникновением заболевания. Гомозиготные  $\beta_2$ -ГП1 мыши не имеют патологических отклонений<sup>19</sup>.  $\beta_2$ -ГП1-зависимые АФА распознают антигены в тканях плаценты, ингибируют рост и дифференцировку трофобласта, вызывают воспалительную реакцию, нарушают ангиогенез и способствуют тромбозу, что в конечном итоге приводит к нарушению плацентации и развитию плацентарной недостаточности.

Подобно большинству аутоиммунных заболеваний, считается, что АФС имеет многофакторную этиологию, при которой генетическая предрасположенность проявляется под действием факторов окружающей среды.

Одним из таких изученных факторов окружающей среды являются инфекции. Инфекционная этиология АФС описана во многих работах. К инфекционным агентам, с которыми чаще всего связано развитие АФС, относятся парвовирус В19, цитомегаловирус (ЦМВ), возбудители токсоплазмоза, краснухи, ветряной оспы, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), стрептококковая и стафилококковая инфекции, грамотрицательные бактерии и *Mycoplasma*

*pneumonia*<sup>20,21</sup>. В серии из 100 пациенток с АФС различные инфекции предшествовали его развитию, в том числе инфекции кожи (18%), ВИЧ (17%), пневмония (14%), инфекция, вызванная вирусом гепатита С (13%), и инфекции мочевыводящих путей (10%).<sup>22</sup> *Helicobacter pylori*, частый бактериальный патоген, который колонизирует слизистую оболочку желудка и вызывает его хроническое воспаление, может приводить к развитию АФС. У беременных инфицирование *H. pylori* может вызывать ЗРП и увеличивает риск нарушений репродуктивной функции<sup>23,24</sup>.

Как и при других аутоиммунных заболеваниях, молекулярная мимикрия между  $\beta_2$ -ГПП и эпитопами бактерий и вирусов является принципиальным механизмом, с помощью которого инфекционные агенты вызывают АФС у генетически предрасположенных лиц. Обнаруживается молекулярное сходство между эпитопами  $\beta_2$ -ГПП и инфекционными патогенами, такими как *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, ЦМВ и анатоксин столбнячный<sup>25–28</sup>. Тем не менее существуют дополнительные механизмы, с помощью которых инфекционные агенты вызывают аутоиммунные заболевания и выработку антител. Белки инфекционных агентов могут вызывать поликлональную активацию подтипов Т-лимфоцитов или В-клеток. Суперантигены могут также индуцировать неспецифические иммунные реакции. При распространенной активации иммунной системы могут быть получены самораспознающиеся антитела. Различные инфекционные агенты могут модулировать высвобождение цитокинов и хемокинов, которые участвуют в росте, дифференцировке и хемотаксисе популяции Т-клеток и регуляции экспрессии молекул МНС 1-го и 2-го класса<sup>27,30,31</sup>.

Молекула  $\beta_2$ -ГПП является наиболее значимым антигеном при АФС. Ее широко исследовали и обнаружили иммуногенные свойства в условиях *in vivo*. Пассивный перенос антител к  $\beta_2$ -ГПП индуцирует АФС в эксперименте у мышей<sup>11,32,33</sup>. Иммунизация мышей BALB/c, PL/J или новозеландских белых кроликов с помощью  $\beta_2$ -ГПП приводит к выработке антител к  $\beta_2$ -ГПП. Высокие титры антител к  $\beta_2$ -ГПП у мышей коррелируют с увеличением частоты резорбции плода (эквивалент потери плода у человека), тромбоцитопенией и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени. Это указывает на то, что ВАК также может быть активным в эксперименте<sup>32</sup>. Оральное введение  $\beta_2$ -ГПП мышам с АФС приводит к индукции толерантности к развитию АФС в эксперименте<sup>34</sup>.

Прямые доказательства молекулярной мимикрии инфекционных патогенов в эксперименте получены при эффекте иммунизации определенными патогенными микроорганизмами, которые имеют гомологичные эпитопы с молекулой  $\beta_2$ -ГПП. Патогенные аутоантитела к  $\beta_2$ -ГПП, направленные против эпитопов TLRVYK, удалось сформировать у мышей при иммунизации *H. influenzae* или *N. gonorrhoeae*, которые имеют данную последовательность, либо анатоксином столбнячным, который не имеет линейной последовательности TLRVYK, но может служить мимотопом. Было показано, что образование антител к  $\beta_2$ -ГПП является патогенным механизмом и может индуцировать развитие клинической картины АФС в эксперименте, что проявляется высокой частотой потери плода, тромбоцитопенией и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени<sup>24,27</sup>. Индукция развития АФС у двух различных неаутоиммунных штаммов мышей BALB/c и C57BL/6 достигалась гипериммунизацией путем введения анатоксина столбнячного с использованием

различных адъювантов<sup>35,36</sup>. При этом проявления АФС у двух штаммов мышей отличались: отмечались резорбция плода или снижение фертильности. Эти наблюдения показывают, что факторы окружающей среды оказывают свое действие на основе генетического фона конкретного организма. В другом исследовании патогенное действие моноклональных антител к  $\beta_2$ -ГП1 ингибировали добавлением синтетических пептидов, имеющих последовательность TLRVYK. Последнее предотвращало развитие АФС у мышей, которым вводили моноклональные антитела к  $\beta_2$ -ГП1, или снижало степень активации клеток эндотелия, адгезии моноцитов и экспрессию адгезивных молекул в опытах *in vitro*<sup>37</sup>. Кроме того, проводилось исследование альтернативных методов лечения акушерского АФС. Синтетические пептиды, полученные от ЦМВ (TIGI), со специфической аффинностью к фосфолипидам в местах связывания  $\beta_2$ -ГП1 проявили дозозависимое угнетение адгезии молекул АФА к мембране клеток трофобласта в условиях *in vitro*<sup>38</sup>. Эти данные коррелируют с защитным эффектом TIGI на моделях животных *in vivo*, у которых введение АФА в день наступления беременности вызывало увеличение потерь беременности, ЗРП, что в значительной степени устранялось при введении TIGI<sup>38</sup>.

Некоторые инфекции, используя перечисленные выше механизмы, могут индуцировать каскад, приводящий к развитию АФС, а другие, такие как сифилис и болезнь Лайма, вызывают появление АФА, которые непосредственно распознают фосфолипиды без участия белка, связывающего фосфолипиды  $\beta_2$ -ГП1, поэтому не вызывают развития АФС.

Другие виды факторов окружающей среды, включающие заболевания, медиатором которых является иммунная система, в том числе и АФС, могут носить групповое название — «адъюванты». Роль адъювантов стали все больше признавать в последние годы. Было введено новое название синдрома — «аутоиммунный синдром, индуцированный действием адъювантов» (ASIA — *Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants*), что объединяет под общим знаменателем вакцины, инфекционные агенты, силикон и соли алюминия<sup>39</sup>.

За последние несколько десятилетий стало ясно, что инфекционные агенты и вакцины имеют много общего в способности ускорять синтез антител, иммунные реакции и широкий спектр аутоиммунных феноменов<sup>30,31,40</sup>. Индукция аутоиммунных процессов не является удивительным фактом, поскольку вакцина является живым ослабленным или рекомбинантным патогенным агентом<sup>4,41,42</sup>. Помимо инфекционного антигена, вакцина содержит дополнительные вещества, которые обладают способностью вызывать иммунный ответ. Это консерванты, адъюванты и другие побочные агенты производства вакцин. Основная роль адъюванта — увеличение иммунного ответа на антиген. Однако в последние годы доказано, что многие адъюванты сами по себе могут вызывать аутоиммунную реакцию<sup>30,43–46</sup>. Синдром ASIA включает ранее выявленные медицинские состояния, объединяющие различные аутоиммунные и воспалительные состояния, вызванные различными фармацевтическими, промышленными или экологическими соединениями со свойствами медиаторов иммунной системы, вызывающие адъювантный эффект. В эту категорию входят не только традиционные адъюванты, используемые при изготовлении вакцин, но и любые вещества, обладающие триггерными возможностями в отношении иммунной системы. Некоторые синдромы или феномены, включенные в понятие ASIA (синдром войны в Персидском заливе, синдром хронической усталости, макрофагальный миозит и поствакцина-

ционный феномен), имеют удивительное сходство и связаны с общим этиологическим фактором — адьювантным эффектом<sup>39</sup>. Существует определенное количество данных, доказывающих, что АФС может быть связан с синдромом ASIA. В литературе описано несколько вакцин, введение которых коррелирует с манифестацией АФС, чаще всего это анатоксин столбнячный, вакцина против гепатита В и гриппа<sup>47</sup>. Кроме того, при индукции АФС в эксперименте путем иммунизации анатоксином столбнячным дополнительно вводят разные адьюванты, что приводит к различным результатам в отношении фертильности у мышей C57BL/6<sup>48</sup>. Иммунизация ПАФ или неполным адьювантом Фрейнда (без микобактерий туберкулеза) индуцирует продукцию специфических патогенных  $\beta_2$ -ГПИ-зависимых аутоантител у генетически предрасположенных к гиперкоагуляции мышей (мышей, гетерозиготных по фактору Лейдена V). Центральная и интригующая находка в этом исследовании — индукция высокого уровня АФА после иммунизации только адьювантом<sup>49</sup>.

## МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

### ТРОМБОЗ

Тромбоземболия системного кровотока является основным проявлением АФС. Обнаружение тромбов в сосудистой системе плаценты и благоприятное влияние антитромботической терапии при АФС позволяют предположить, что тромбоз играет центральную роль в нарушении репродуктивной функции. Развитие гиперкоагуляции при АФС имеет сложную основу и включает изменения деятельности трех основных компонентов свертывающей системы: тромбоцитов, фибринолиза и коагуляционного каскада. В системе свертывания крови при АФС отмечаются нарушения на различных уровнях. АФА ингибируют как активацию протеина С, так и функцию активированного протеина С, предотвращая инактивацию активированных факторов V и VIII<sup>50</sup>. Это ингибирование обусловлено наличием  $\beta_2$ -ГПИ, что является необходимым условием для связывания АФА с протеином С. Кроме того, у некоторых пациенток с АФС определяются аутоантитела, направленные против протеинов С, S и тромбомодулина (ТМ)<sup>51</sup>.

Было показано, что тканевый фактор (ТФ), инициатор внешнего пути каскада свертывания крови, который в норме не экспрессируется на поверхности клеток эндотелия сосудов, при АФС может появляться на поверхности клеток сосудов. Было выявлено, что прокоагулянтная активность, связанная с ТФ, а также уровень мРНК ТФ в моноцитах у пациентов с первичным АФС и наличием тромбозов по сравнению с женщинами без тромбозов увеличиваются<sup>52</sup>. Кроме того, инъекция очищенных IgG АКЛА, взятых от пациенток с АФС с наличием эпизодов тромбозов в анамнезе, индуцирует значительное увеличение прокоагулянтной активности моноцитов и экспрессии ТФ в сравнении с очищенными IgG и IgM АКЛА от двух пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) без тромбозов<sup>53</sup>. В дополнение к этому в сыворотке крови пациенток с АФС обнаруживается функциональный ингибитор активации пути антитканевого фактора. Его наличие коррелирует со степенью ингибирования и частотой возникновения артериальных тромбозов и ишемического инсульта<sup>54</sup>.

Эндотелиальные клетки повреждаются АФА. Потенцирование прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток вены пуповины человека за счет АФА, находящихся в сыворотке крови пациенток с СКВ, резко снижается после удаления IgG<sup>55</sup>. Моноклональные антитела IgM к  $\beta_2$ -ГПІ и поликлональные антитела к  $\beta_2$ -ГПІ человека вызывают индукцию ТФ. Это происходит на уровне как продукции протеина, так и мРНК в монослое эндотелиальных клеток вены пуповины *in vitro*<sup>56</sup>. АФА могут дополнительно активировать экспрессию молекул адгезии (Е-селектин, ICAM-1 и VCAM-1) и секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6<sup>57</sup>. У пациенток с первичным АФС и рецидивирующими тромбозами было обнаружено увеличение содержания в плазме растворимого VCAM-1. Повышенный уровень тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда (как маркеров активации эндотелия) сочетался с наличием АФА при СКВ.

Снижение продукции эндотелиальными клетками простаглицлина-2, основного ингибитора агрегации тромбоцитов, и увеличение уровня тромбосана А2, продуцируемого тромбоцитами, относятся к механизмам, предрасполагающим к тромбозу у пациенток с АФС. АФА увеличивают продукцию тромбосана А2 тромбоцитами и обеспечивают активацию тромбоцитов без компенсаторного прироста биосинтеза простаглицлина-2 в сосудах<sup>58</sup>.

Гипофибринолиз может усугубить протромботическое состояние у пациенток с АФС. Дисфункция эндотелиальных клеток может увеличивать уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в плазме крови и антигенов активатора плазминогена тканевого типа<sup>59</sup>. Кроме того, гипофибринолитическое состояние в дальнейшем может усугубляться наличием антител к компонентам фибринолитической системы, например к плазмину/плазминогену<sup>60</sup> и тканевому активатору плазминогена<sup>61</sup>.

Тромбоциты играют центральную роль в первичном гемостазе и участвуют в развитии протромботического состояния у пациенток с АФС. Моноклональные АКЛА, полученные от пациенток с АФС, увеличивают взаимодействие тромбоцитов с субэндотелием. Было предположено, что незначительная активация тромбоцитов может привести к контакту с фосфолипидами, что потенциально может быть выражено в гораздо большей степени у пациенток с АФС, чем в контрольной группе<sup>53</sup>. Первоначально  $\beta_2$ -ГПІ связывается с этими фосфолипидами, а затем связывает АФА, образуя комплекс « $\beta_2$ -ГПІ–фосфолипиды». Последнее может дополнительно активировать агрегацию тромбоцитов, позволяя начаться взаимодействию между Fc-частью и поверхностными рецепторами тромбоцитов Fc $\gamma$ RII (на поверхности тромбоцитов присутствуют только молекулы Fc $\gamma$ RII)<sup>53,62</sup>. В дополнение к активации рецепторов Fc $\gamma$ RII комплексы « $\beta_2$ -ГПІ–фосфолипиды» также могут оказывать свое действие через активацию комплемента, который в присутствии АФА связывается с отрицательно заряженными фосфолипидами и активирует тромбоциты<sup>63</sup>.

В дополнение к системным протромботическим эффектам АФА могут изменять кровообращение в плаценте, атакуя определенные плацентарные эпителии. Такой целью может быть аннексин А5 — мощный антикоагулянтный протеин, который играет тромбомодулирующую роль в кровообращении плаценты<sup>64</sup>. Аннексин V обнаруживается на апикальной поверхности синцитиотрофобласта плаценты и образует кластеры на обнаженных фосфолипидах, формируя защитный слой на поверхности фосфолипидов. Аннексин V

блокирует фосфолипиды от участия в коагуляционных реакциях. Защитный барьер аннексина V может быть поврежден связыванием с антителами к аннексину V или предотвращением его контакта с фосфолипидами мембраны клеток либо путем блокирования аутоантителами к аннексину V/фосфолипидам<sup>65</sup>. Аутоантитела к аннексину V обнаруживаются у пациентов с СКВ и АФС, сочетающимися с потерей беременности. У женщин, имеющих АФА в сочетании с ПНБ и тромбогенными состояниями, наблюдается уменьшение уровня аннексина V на поверхности плацентарных ворсин<sup>66</sup>.

Тромбоз сосудов плаценты первоначально считался основной причиной неблагоприятного исхода беременности у женщин с АФС. Однако более поздние данные и гетерогенность поражений, наблюдаемых при гистологическом исследовании плаценты у пациенток с АФС, позволили предположить, что тромбоз сосудов плаценты — далеко не единственный из ведущих механизмов.

### АРАХИДОНОВАЯ КИСЛОТА И ПРОСТАЦИКЛИН

АФА ингибируют высвобождение арахидоновой кислоты<sup>67</sup>, необходимого компонента для продукции простаглицлина (простаглицлин — физиологический ингибитор агрегации тромбоцитов и мощный вазодилататор). АФА увеличивают концентрацию тромбоксана А<sub>2</sub>, что нарушает баланс тромбоксана/простаглицлина в сыворотке крови<sup>68</sup>. Изменение баланса простаглицлина 2/тромбоксана А<sub>2</sub> приводит к двум эффектам: сужению кровеносных сосудов, что препятствует кровоснабжению плода, и активации тромбоцитов с прокоагулянтным эффектом, что описывалось выше.

В экспериментальной модели АФС у мышей Шенфилда (*Shoenfeld*) и Блэнк (*Blank*)<sup>69</sup> проводили инфузию АКЛА беременным мышам в целях индукции АФС. У мышей, которые получали антагонист рецепторов тромбоксана, наблюдалось значительное снижение частоты резорбции плода от 45 до 19,8% и увеличение средней массы плаценты и эмбриона. Также у этой группы мышей отмечалось увеличение количества тромбоцитов (от 597 100 до 1 075 000 тромбоцитов/мм<sup>3</sup>), что отражало влияние агрегации тромбоцитов при АФС.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Во время беременности иммунологический ответ матери проходит значительные изменения, направленные на обеспечение нормальной имплантации и развитие растущего плода. Существуют доказательства динамического равновесия между про- и противовоспалительными медиаторами при нормально протекающей беременности. Смещение баланса в сторону провоспалительных медиаторов (комплемента, ФНО и хемокинов) связано с потерей беременности при индуцированном АФС на моделях животных<sup>70</sup>. После резорбции плода, связанной с введением IgG с АФА-активностью беременным мышам, при гистологическом исследовании децидуальной оболочки обнаруживались отложения IgG человека с комплементом мыши, инфильтрация нейтрофилами и локальная секреция ФНО. Также отмечалось транзиторное повышение уровня ФНО в системном кровотоке. Система комплемента участвует в индукции потери плода, вызванной АФА, что подтверждается несколькими исследованиями<sup>71–73</sup>. Кроме того, защитный эффект гепарина в модели мышей связан с дополнительным антагонистическим действием на систему комплемента, но не с антикоагулянтной активностью<sup>74</sup>. Недавние исследования показали, что АФА путем активации толл-подобных рецепторов

4-го типа (TLR-4) индуцируют ответ в виде продукции мочевой кислоты в трофобласте человека, которая, в свою очередь, активирует комплекс инфламмасом Nalp3—ASC (апоптоз-ассоциированный крапчатоподобный регуляторный белок), приводя к секреции ИЛ-1 $\beta$ . Этот механизм был предложен в качестве объяснения воспалительной реакции в системе «мать—плод» при АФС<sup>75</sup>. Противовоспалительный цитокин ИЛ-3 имеет важное значение для поддержания нормальной беременности. ИЛ-3 усиливает развитие плаценты и плода, увеличивает количество мегакариоцитов. Было показано, что уровень ИЛ-3 в сыворотке крови у беременных с первичным или вторичным АФС на фоне СКВ ниже, чем в контрольной группе. В исследованиях *in vitro* было показано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирина $\blacklozenge$ ) (10 мг/мкл) стимулируют продукцию ИЛ-3 путем увеличения продукции лейкотриенов, в то время как высокие дозы не способны индуцировать продукцию ИЛ-3<sup>76,77</sup>. Кроме того, лечение ципрофлоксацином значительно снижает частоту потери беременности у мышей BALB/c с вызванным экспериментальным путем АФС. Этот эффект коррелирует с увеличением уровней ИЛ-3 и мегакариоцитов в сыворотке крови<sup>78</sup>. В этот процесс могут вовлекаться и другие цитокины. Было показано, что уровень провоспалительного и протромботического цитокина ФНО- $\alpha$  был значимо выше у пациенток с АФС, а не в контрольной группе<sup>79</sup>. Клетки трофобласта экспрессируют поверхностный антиген CD1d, связанный с фосфолипидами. В недавнем исследовании было показано взаимодействие антител к  $\beta_2$ -ГП1 с фосфолипидами, несущими CD1d, что вызывало высвобождение ИЛ-12 и индукцию синтеза ИФН- $\alpha$ . Это дает дополнительные доказательства, что в потере беременности, связанной с АФС, участвуют воспалительные механизмы<sup>80</sup>.

### НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИЯ

Децидуальная оболочка — это вновь образующаяся ткань на материнской поверхности плаценты, которая является местом активного ангиогенеза и структурных модификаций спиральных артерий на ранних сроках беременности. Ангиогенез и децидуализация эндометрия, как и инвазия трофобласта, имеют решающее значение для благоприятного исхода беременности. Наиболее важную роль в процессе деградации базальной мембраны и клеточного матрикса, обеспечивая инвазию трофобласта, играют ММП. Ингибирование инвазии трофобласта, обусловленное АФА, является одним из предложенных дополнительных механизмов невынашивания беременности у этих пациенток<sup>81</sup>. Несколько исследований оценивали влияние АФА на ангиогенез эндометрия. АФА могут повреждать материнскую поверхность плаценты путем прямого связывания с эндотелиальными клетками эндометрия человека. Как следствие, наблюдается значительное снижение количества и общей длины капилляров, образующихся в клетках эндотелия эндометрия человека. В этом исследовании проводилось изучение влияния АФА на ангиогенез в эндотелиальных клетках эндометрия человека *in vitro* и *in vivo* на модели мыши. Модуляция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF — *Vascular Endothelial Growth Factor*) и активности ММП за счет действия АФА сопровождается значительным снижением ангиогенеза как *in vitro*, так и *in vivo* в моделях мышей. Кроме того, АФА снижают продукцию VEGF и ММП, а также способность к связыванию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ДНК (промоторный ген для некоторых ММП) в зависимости от введенной

дозы<sup>82</sup>. Дополнительное исследование позволило выявить положительный эффект низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на АФА-ингибирование ангиогенеза в эндотелиальных клетках эндометрия человека. Введение НМГ восстанавливает секрецию VEGF и активность ММП. Это объясняет улучшение исходов беременности, отмечаемое при терапии НМГ у пациентов с АФА<sup>83</sup>. Ультразвуковые характеристики матки у пациенток с ПНБ, связанным с АФС, сравнивали со здоровыми женщинами фертильного возраста. В середине лютеиновой фазы менструального цикла измеряли толщину эндометрия, объем, плотность микрососудов, пульсационный индекс и индекс резистентности (ИР) в маточных артериях, индекс васкуляризации эндометрия, индекс кровотока и индекс васкуляризации кровотока. В то время как обе группы имели сходную толщину эндометрия, объем, плотность микрососудов, пульсационный индекс и ИР маточных артерий, индекс васкуляризации эндометрия, индекс кровотока и индекс васкуляризации кровотока были значимо ниже в группе с АФА по сравнению с контрольной группой<sup>84</sup>.

### ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССА КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ В ПЛАЦЕНТЕ

На протяжении беременности фрагменты трофобласта различного размера мигрируют из плаценты в кровотоки матери<sup>85</sup>. При беременности с нормальным уровнем артериального давления формирование осколков трофобласта является результатом запрограммированной гибели клеток — апоптоза. При беременности, осложненной преэклампсией, в процесс вовлекаются элементы некроза<sup>86</sup>. Фрагменты трофобласта частично выводятся из организма эндотелиальными клетками. В нормальных условиях при апоптозе эндотелиальные клетки активируются, но, когда преобладают процессы некроза, этого не происходит<sup>87</sup>. АФА увеличивают количество некротических фрагментов трофобласта от эксплантов плаценты, что в этих условиях активирует эндотелиальные клетки. Это показывает, как эндотелиальные клетки по-разному ведут себя в присутствии АФА<sup>88</sup>. В целом АФА вызывают увеличение образования некротических фрагментов трофобласта из плаценты, что способствует развитию активации и дисфункции эндотелия. Совсем недавно было показано, что АФА способны вызывать длительную активацию эндотелиальных клеток, индуцированную некротическими фрагментами трофобласта<sup>89</sup>. В своем исследовании *Pantham и соавт.* экстрагировали РНК плаценты в I триместре беременности при введении АФА с последующим анализом данных генома с использованием микрочипов. Были выявлены изменения транскрипции плацентарных эксплантов, в том числе мРНК множественных генов, вовлеченных в процесс апоптоза<sup>90</sup>.

Кроме того, подтверждение механизма гибели клеток плаценты у пациенток с АФС получают при уменьшении толщины васкулосинцитиальных мембран, увеличении синцитиальных узлов, значительной выраженности фиброза, гиповаскуляризации ворсин и инфарктах при гистопатологическом исследовании плаценты этих пациенток<sup>91</sup>. Эти изменения синцитиальных мембран могут быть связаны с тромбозом, хотя тромбоз возникает вторично по отношению к повреждению плаценты и гибели клеток, что обеспечивает свободное проникновение АФА матери через плаценту. Добавление сыворотки крови с очищенными IgG, полученными от женщин с АФС/СКВ с наличием АКЛА и антител к ДНК, уменьшает рост желточного мешка и эмбриона в большей степени, чем сыворотка без АФА, но с наличием антител к фосфа-

тидилсерину (АФСер) и ламинину. Сыворотка пациентов с СКВ/АФС вызывает снижение скорости роста клеток трофобласта и увеличение скорости апоптоза в культуре клеток плаценты человека<sup>14,92</sup>.

## ВЫВОДЫ

АФС является системным синдромом, этиология которого включает как факторы окружающей среды, так и генетические факторы. Инфекции могут играть чрезвычайно важную роль в этиологии этого синдрома за счет использования различных механизмов и преимущественно молекулярной мимикрии для стимулирования выработки АФА. Другими факторами окружающей среды, которые влияют на прогрессирование этого синдрома, являются вакцины и другие адьюванты, что видно на примере синдрома ASIA. АФА оказывают патогенное влияние через различные механизмы, включая индукцию гиперкоагуляционного состояния, воспалительных процессов, дефектов ангиогенеза и изменения параметров клеточной гибели в плаценте. При ПНБ методом выбора считается комбинированное использование НМГ и низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>). Лечение АФС традиционно направлено на устранение состояния повышенной тромбогенности, однако гепарин и НМГ дают дополнительные возможности для предотвращения неблагоприятного исхода беременности благодаря их противовоспалительным и проангиогенным свойствам. Тем не менее при неэффективности лечения должны применяться другие методы, направленные на снижение уровня аутоантител, а не на последствия их действия. Также теоретически может быть обосновано использование иммуномодулирующей терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hughes G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant // *Br. Med. J.* 1983. Vol. 287. P. 1088–1089.
2. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 295–2306.
3. de Carvalho J.F., Pereira R.M., Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity: The role of environmental factors // *Front. Biosci.* 2009. Vol. 1. P. 501–509.
4. Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G., Stojanovich L. et al. The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases — 2008 // *Isr. Med. Assoc. J.* 2008. Vol. 10. P. 8–12.
5. Shoenfeld Y., Gilburd B., Abu-Shakra M. et al. The mosaic of autoimmunity: Genetic factors involved in autoimmune diseases — 2008 // *Isr. Med. Assoc. J.* 2008. Vol. 10. P. 3–7.
6. Branch W. on behalf of the Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, April 13, 2010 // *Lupus.* 2011. Vol. 20. P. 158–164.
7. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 1498–1509.
8. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y., Krilis S.A. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // *Blood.* 2009. Vol. 113. P. 985–994.
9. Cohen D., Berger S.P., Steup-Beekman G.M. et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome // *BMJ.* 2010. Vol. 340. Article ID c2541.

10. Meroni P.L., Borghi M.O., Raschi E., Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. Vol. 7. P. 330–339.
11. Blank M., Cohen J., Toder V., Shoenfeld Y. Induction of anti-phospholipid syndrome in naive mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1991. Vol. 88. P. 3069–3073.
12. Bakimer R., Fishman P., Blank M. et al. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3) // *J. Clin. Invest.* 1992. Vol. 89. P. 1558–1563.
13. Ornoy A., Yacobi S., Avraham S., Blumenfeld Z. The effect of sera from women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome on rat embryos in culture // *Reprod. Toxicol.* 1998. Vol. 12. P. 185–191.
14. Ornoy A., Yacobi S., Matalon S.T. et al. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture // *Lupus.* 2003. Vol. 12. P. 573–578.
15. Cullis P.R., Hope M.J., Tilcock C.P. Lipid polymorphism and the roles of lipids in membranes // *Chem. Phys. Lipids.* 1986. Vol. 40. P. 127–144.
16. Lockwood C.J., Rand J.H. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1994. Vol. 49. P. 432–441.
17. Lyden T.W., Vogt E., Ng A.K. et al. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast // *J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 22. P. 1–14.
18. Rand J.H. The antiphospholipid syndrome // *Annu. Rev. Med.* 2003. Vol. 54. P. 409–424.
19. Sheng Y., Reddel S.W., Herzog H. et al. Impaired thrombin generation in beta 2-glycoprotein I null mice // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 13 817–13 821.
20. Garcia-Carrasco M., Galarza-Maldonado C., Mendoza-Pinto C., Escarcega R.O. et al. Infections and the antiphospholipid syndrome // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009. Vol. 36. P. 104–108.
21. Zinger H., Sherer Y., Goddard G. et al. Common infectious agents prevalence in antiphospholipid syndrome // *Lupus.* 2009. Vol. 18. P. 1149–1153.
22. Cervera R., Asherson R.A., Acevedo M.L. et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: Clinical and microbiological characteristics of 100 patients // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 1312–1317.
23. Eslick G.D., Yan P., Xia H.H. et al. Foetal intrauterine growth restrictions with *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. P. 1677–1682.
24. Figura N., Piomboni P., Ponzetto A. et al. *Helicobacter pylori* infection and infertility // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. Vol. 14. P. 663–669.
25. Blank M., Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations // *Clin. Immunol.* 2004. Vol. 112. P. 190–199.
26. Sorice M., Pittoni V., Griggi T. et al. Specificity of anti-phospholipid antibodies in infectious mononucleosis: A role for anti-cofactor protein antibodies // *Clin. Exp. Immunol.* 2000. Vol. 120. P. 301–306.
27. Blank M., Krause I., Fridkin M. et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 797–804.
28. Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Espinola R.G. et al. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 545–552.
29. Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012. Vol. 24. P. 389–393.
30. Shoenfeld Y. Infections, vaccines and autoimmunity // *Lupus.* 2009. Vol. 18. P. 1127–1128.
31. Kivity S., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity — friends or foes? // *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30. P. 409–414.
32. Blank M., Faden D., Tincani A. et al. Immunization with anticardiolipin cofactor (beta-2-glycoprotein I) induces experimental antiphospholipid syndrome in naive mice // *J. Autoimmun.* 1994. Vol. 7. P. 441–455.

33. Pierangeli S.S., Harris E.N. In vivo models of thrombosis for the antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 1996. Vol. 5. P. 451–455.
34. Blank M., George J., Barak V. et al. Oral tolerance to low dose beta 2-glycoprotein I: Immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome // *J. Immunol.* 1998. Vol. 161. P. 5303–5312.
35. Inic-Kanada A., Stojanovic M., Zivkovic I. et al. Murine monoclonal antibody 26 raised against tetanus toxoid cross-reacts with beta2-glycoprotein I: Its characteristics and role in molecular mimicry // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 61. P. 39–51.
36. Zivkovic I., Stojanovic M., Petrusic V. et al. Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 65. P. 492–502.
37. Blank M., Shoenfeld Y., Cabilly S. et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 5164–5168.
38. de la Torre Y.M., Pregnolato F., D'Amelio F. et al. Anti-phospholipid induced murine fetal loss: Novel protective effect of a peptide targeting the beta2 glycoprotein I phospholipid-binding site. Implications for human fetal loss // *J. Autoimmun.* 2012. Vol. 38. P. J209–J215.
39. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. «ASIA» — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants // *J. Autoimmun.* 2011. Vol. 36. P. 4–8.
40. Orbach H., Agmon-Levin N., Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult // *Discov. Med.* 2010. Vol. 9. P. 90–97.
41. Molina V., Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity // *Autoimmunity*. 2005. Vol. 38. P. 235–245.
42. Agmon-Levin N., Paz Z., Israeli E., Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009. Vol. 5. P. 648–652.
43. Nancy A.L., Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies — the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant // *Autoimmun. Rev.* 2008. Vol. 8. P. 52–55.
44. Satoh M., Kuroda Y., Yoshida H. et al. Induction of lupus autoantibodies by adjuvants // *J. Autoimmun.* 2003. Vol. 21. P. 1–9.
45. Shaw C.A., Petrik M.S. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration // *J. Inorg. Biochem.* 2009. Vol. 103. P. 1555–1562.
46. Toplak N., Avcin T. Vaccination of healthy subjects and autoantibodies: From mice through dogs to humans // *Lupus*. 2009. Vol. 18. P. 1186–1191.
47. Blank M., Israeli E., Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) // *Lupus*. 2012. Vol. 21. P. 711–714.
48. Zivkovic I., Petrusic V., Stojanovic M. et al. Induction of decreased fecundity by tetanus toxoid hyperimmunization in C57BL/6 mice depends on the applied adjuvant // *Innate Immun.* 2012. Vol. 18. P. 333–342.
49. Katzav A., Kivity S., Blank M. et al. Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: Another facet of the ASIA syndrome // *Lupus*. 2012. Vol. 21. P. 210–216.
50. de Groot P.G., Horbach D.A., Derksen R.H. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: Relation to the pathogenesis of thrombosis // *Lupus*. 1996. Vol. 5. P. 488–493.
51. Pengo V., Biasiolo A., Brocco T. et al. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 75. P. 721–724.
52. Cuadrado M.J., Lopez-Pedreria C., Khamashta M.A. et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: A pivotal role for monocyte tissue factor expression // *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40. P. 834–841.
53. Reverter J.C., Tassies D., Font J. et al. Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes // *Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 41. P. 1420–1427.

54. Forastiero R.R., Martinuzzo M.E., Broze G.J. High titers of autoantibodies to tissue factor pathway inhibitor are associated with the antiphospholipid syndrome // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 718–724.
55. Oosting J.D., Derksen R.H., Blokzijl L., Sixma J.J. et al. Antiphospholipid antibody positive sera enhance endothelial cell procoagulant activity — studies in a thrombosis model // *J. Thromb. Haemost.* 1992. Vol. 68. P. 278–284.
56. Kornberg A., Renaudineau Y., Blank M. et al. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies and anti-endothelial cell antibodies induce tissue factor in endothelial cells // *Isr. Med. Assoc. J.* 2000. Vol. 2, suppl. P. 27–31.
57. Meroni P.L., Raschi E., Camera M. et al. Endothelial activation by aPL: A potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome // *J. Autoimmun.* 2000. Vol. 15. P. 237–240.
58. Lellouche F., Martinuzzo M., Said P. et al. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant // *Blood.* 1991. Vol. 78. P. 2894–2899.
59. Jurado M., Paramo J.A., Gutierrez-Pimentel M., Rocha E. Fibrinolytic potential and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders // *Thromb. Haemost.* 1992. Vol. 68. P. 516–520.
60. Yang C.D., Hwang K.K., Yan W. et al. Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 5765–5773.
61. Cugno M., Cabibbe M., Galli M. et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome: Evidence of interaction between the antibodies and the catalytic domain of tPA in 2 patients // *Blood.* 2004. Vol. 103. P. 2121–2126.
62. Font J., Espinosa G., Tassies D. et al. Effects of beta2-glycoprotein I and monoclonal anticardiolipin antibodies in platelet interaction with subendothelium under flow conditions // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 3283–3289.
63. Shibata S., Sasaki T., Hirabayashi Y. et al. Risk factors in the pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus: Association of hypocomplementaemia with poor prognosis // *Ann. Rheum. Dis.* 1992. Vol. 51. P. 619–623.
64. Wang X., Campos B., Kaetzel M.A., Dedman J.R. Annexin V is critical in the maintenance of murine placental integrity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180. P. 1008–1016.
65. Rand J.H., Wu X.X., Andree H.A. et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome — a possible thrombogenic mechanism // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 154–160.
66. Matsubayashi H., Arai T., Izumi S. et al. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76. P. 694–699.
67. Carreras L.O., Vermynen J.G. «Lupus» anticoagulant and thrombosis — possible role of inhibition of prostacyclin formation // *Thromb. Haemost.* 1982. Vol. 48. P. 38–40.
68. Robbins D.L., Leung S., Miller-Blair D.J., Ziboh V. Effect of anticardiolipin/beta2-glycoprotein I complexes on production of thromboxane A2 by platelets from patients with the antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* 1998. Vol. 25. P. 51–56.
69. Shoenfeld Y., Blank M. Effect of long-acting thromboxane receptor antagonist (BMS 180,291) on experimental antiphospholipid syndrome // *Lupus.* 1994. Vol. 3. P. 397–400.
70. Meroni P.L., Tedesco F., Locati M. et al. Anti-phospholipid antibody mediated fetal loss: Still an open question from a pathogenic point of view // *Lupus.* 2010. Vol. 19. P. 453–456.
71. Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195. P. 211–220.
72. Girardi G., Berman J., Redecha P. et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1644–1654.
73. Berman J., Girardi G., Salmon J.E. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 485–490.
74. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 1222–1226.

75. Mulla M.J., Salmon J.E., Chamley L.W. et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody-induced IL-1beta production by human first trimester trophoblast // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. Article ID e65237.
76. Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al. Aspirin-interleukin-3 interrelationships in patients with anti-phospholipid syndrome // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 80–84.
77. Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al. Aspirin modulates interleukin-3 production: Additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22. P. 1086–1090.
78. Blank M., George J., Fishman P. et al. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression // *Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 41. P. 224–232.
79. Bertolaccini M.L., Atsumi T., Lanchbury J.S. et al. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and the -238\*A promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 85. P. 198–203.
80. Iwasawa Y., Kawana K., Fujii T. et al. A possible coagulation-independent mechanism for pregnancy loss involving beta(2) glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies and CD1d // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 54–65.
81. Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: Pathogenic mechanisms // *Semin. Thromb. Hemost.* 2008. Vol. 34. P. 236–250.
82. Di Simone N., Di Nicuolo F., D'Ippolito S. et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis // *Biol. Reprod.* 2010. Vol. 83. P. 212–219.
83. D'Ippolito S., Marana R., Di Nicuolo F. et al. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on antiphospholipid antibodies (aPL)-mediated inhibition of endometrial angiogenesis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. Article ID e29660.
84. Chen L., Quan S., Ou X.H., Kong L. Decreased endometrial vascularity in patients with antiphospholipid antibodies-associated recurrent miscarriage during midluteal phase // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1495–1502. e1.
85. Askelund K.J., Chamley L.W. Trophoblast deportation part I: Review of the evidence demonstrating trophoblast shedding and deportation during human pregnancy // *Placenta*. 2011. Vol. 32. P. 716–723.
86. Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I. et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation // *Placenta*. 2003. Vol. 24. P. 181–190.
87. Chen Q., Stone P.R., McCowan L.M., Chamley L.W. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation // *Hypertension*. 2006. Vol. 47. P. 116–121.
88. Chen Q., Viall C., Kang Y. et al. Anti-phospholipid antibodies increase non-apoptotic trophoblast shedding: A contribution to the pathogenesis of pre-eclampsia in affected women? // *Placenta*. 2009. Vol. 30. P. 767–773.
89. Chen Q., Guo F., Hensby-Bennett S. et al. Antiphospholipid antibodies prolong the activation of endothelial cells induced by necrotic trophoblastic debris: Implications for the pathogenesis of preeclampsia // *Placenta*. 2012. Vol. 33. P. 810–815.
90. Pantham P., Rosario R., Chen Q. et al. Transcriptomic analysis of placenta affected by antiphospholipid antibodies: Following the TRAIL of trophoblast death // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 94. P. 151–154.
91. Out H.J., Kooijman C.D., Bruinse H.W., Derksen R.H. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991. Vol. 41. P. 179–186.
92. Matalon S.T., Shoenfeld Y., Blank M. et al. Antiphosphatidylserine antibodies affect rat yolk sacs in culture: A mechanism for fetal loss in antiphospholipid syndrome // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 51. P. 144–151.

## **ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ СПОНТАННОМ АБОРТЕ НА ФОНЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

Мариула Варла-Левтериоти

### **ВВЕДЕНИЕ**

АФА — гетерогенная группа аутоантител, направленных против различных антигенов, преимущественно анионных фосфолипидов или структур, содержащих фосфолипиды. Наличие АФА сопровождается нарушениями течения беременности, включая спонтанные аборт и ПНБ. Диагностические подходы к прерываниям беременности, связанным с АФА, включают следующие шаги: 1) выявление кандидатов, которым показано обследование; 2) выбор и применение соответствующих диагностических тестов и 3) оценку полученных результатов для отбора женщин, у которых лечение будет эффективным, выбор вида лечения.

### **ОТБОР ЖЕНЩИН ДЛЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

В 1999 г. Американское общество репродуктивной иммунологии (*American Society of Reproductive Immunology* — ASRI) определило широкое клиническое понятие — «репродуктивный аутоиммунный синдром»<sup>1</sup>. Он определяется как диагностическая единица, в которую входят пациентки, имеющие клинические симптомы аутоиммунного заболевания, нарушающего функцию репродуктивной системы (RAFS — *Reproductive Autoimmune Failure Syndrome* — синдром системных аутоиммунных репродуктивных потерь), или системные аутоиммунные нарушения, связанные с АФС.

Клинические и лабораторные признаки АФС и RAFS представлены в табл. 20.1. Выявление АФА достоверно связано с потерей беременности в отличие от других факторов, вызывающих прерывание беременности, опосредованное иммунологическими детерминантами (спонтанный аборт, вызванный АФА). Существуют доказательства, что 2–20% женщин с рецидивами потерь беременности в эмбриональном и доэмбриональном периоде имеют повышенный титр АФА. У этих пациенток частота потерь беременности составляет 80–90%, причем половина из них происходит в I триместре.

Таблица 20.1

**Клинические и лабораторные признаки репродуктивного аутоиммунного синдрома**

Признаки	АФС	RAFS
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбозы (&gt;1 случая венозного или артериального тромбоза неясной этиологии, включая ишемический инсульт).</li> <li>• Аутоиммунная тромбоцитопения.</li> <li>• ПНБ.</li> <li>• &gt;1 последовательной или необъяснимой гибели плода (&gt;10 нед).</li> <li>• &gt;3 случаев последовательной или необъяснимой гибели плода в презембриональном или эмбриональном периоде</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Задержка внутриутробного роста плода (&lt;34 нед).</li> <li>• Тяжелая преэклампсия.</li> <li>• Акушерские осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хорея беременных, герпес во время беременности, HELLP-синдром*).</li> <li>• Бесплодие неустоновленной этиологии.</li> <li>• Эндометриоз.</li> <li>• ПНБ.</li> <li>• &gt;1 последовательной или необъяснимой гибели плода (&gt;10 нед).</li> <li>• &gt;3 случаев последовательной или необъяснимой гибели плода в презембриональном или эмбриональном периоде</li> </ul>
Лабораторные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АКЛА (&gt;20 GPL или MPL ЕД).</li> <li>• Волчаночный антикоагулянт (ВАК)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АФА.</li> <li>• Волчаночный антикоагулянт.</li> <li>• Гаммапатия (обычно поликлональная, чаще всего IgM).</li> <li>• Антинуклеарные антитела (АНА) (включая антитела к гистонам).</li> <li>• Органоспецифические аутоантитела (антитиреоидные антитела, антитела к гладкой мускулатуре)</li> </ul>

\* Гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и тромбоцитопения.

По данным ASRI, наличие АФА в качестве этиологического фактора необходимо подозревать у женщин с тремя последовательными потерями беременности и более в доэмбриональном или эмбриональном периоде, а также с одной необъяснимой гибелью плода и более на сроке гестации более 10 нед<sup>1</sup>. Необходимость исследования также должна быть рассмотрена у женщин, имеющих меньшее количество потерь беременности при наличии в анамнезе тромбоза или аутоиммунной тромбоцитопении (критерии АФС), эндометриоза или необъяснимых проблем с зачатием, либо ЗРП, тяжелой преэклампсии или других акушерских осложнений при предыдущей беременности с благоприятным исходом (критерии RAFS). Необходимо также проводить обследование женщин, если при гистологическом исследовании по поводу прерывания беременности выявлен тромбоз сосудов плаценты. У этих женщин также необходимо исследования для выявления наследственных форм тромбофилии.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ — ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

АФА могут быть обнаружены с помощью чувствительных твердофазных иммунологических или коагуляционных тестов. Обе группы анализов просты в использовании, однако интерпретировать их результаты необходимо с осторожностью. Для того чтобы различить женщин с риском прерывания

беременности и не имеющих подобного риска, важно учитывать следующие показатели: а) анализы, которые будут использоваться; б) тип; в) изотип определяемых АФА; г) оцениваемый уровень антител; д) интерпретацию результатов по отношению к гетерогенности АФА и клиническим данным; е) сроки тестирования.

### ТЕСТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

АФА, которые не удлиняют фосфолипидозависимые показатели свертывания крови, могут быть обнаружены путем иммунологических тестов с использованием поверхности, покрытой фосфолипидами. Таким образом, антитела к кардиолипину (АКЛА), фосфотидилэтаноламину (АФЭ), АФСер, фосфатидилхолину (АФХ), фосфатидилглицерину (АФГ), фосфатидилинозиту (АФИ), фосфатидной кислоте (АФК) и  $\beta_2$ -ГПИ определяются с помощью стандартизированного ИФА с использованием поверхностей, покрытых соответствующим фосфолипидом (обычно в комплексе с белковыми кофакторами). Результаты выражаются в единицах АФА, при этом 1 единица эквивалентна связывающей способности 1 мкг/мл чистых фосфолипидов. В зависимости от иммунологического изотипа (IgG, IgM, IgA) единицы АФА определяются как GFL, MFL, AFL. ИФА-тесты на АФА имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность, поэтому интерпретация их результатов затруднена.

Для того чтобы результаты были надежными, анализы должны быть надлежащим образом стандартизированы и необходимо использовать стандартные калибраторы, а диапазон нормальных значений должен основываться на измерении уровня АФА у большого количества лиц без АФС<sup>3</sup>. Для обнаружения АФА, которые удлиняют фосфолипидозависимые показатели свертывания крови (ВАК), используются исследования увеличения времени свертывания, в которых изменения времени свертывания корректируются не нормальной плазмой, а добавлением фосфолипидов. Рекомендованными тестами являются активированное частичное тромбопластиновое время и время свертывания при добавлении разведенного яда гадюки Рассела<sup>4</sup>.

### ТИПЫ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Классический рабочий алгоритм диагностики прерывания беременности, связанного с АФС, ограничивается определением ВАК (увеличением времени как минимум одного фосфолипидозависимого показателя свертывания крови) и выявлением  $\beta_2$ -ГПИ-зависимых IgG и IgM АКЛА в сыворотке крови (IgG АКЛА >20 GPL ЕД/мл и/или IgM АКЛА >20 MPL ЕД/мл). Волчаночный антикоагулянт и увеличение уровня IgG АКЛА независимо связаны с рецидивирующими потерями в I и во II триместре беременности, в связи с чем используются в качестве прогностического и диагностического маркера<sup>5</sup>. Есть данные, что женщины, имеющие положительные результаты определения ВАК или АКЛА, потеряют беременность в 16 и 38% случаев соответственно<sup>6,7</sup>. Исследования пациенток с ПНБ, которые не получали антикоагулянты, показали, что ВАК чаще всего связан с потерей беременности во II, а не в I триместре<sup>8</sup>. Более того, наличие АКЛА при отсутствии ВАК вероятнее всего уменьшает шанс рождения живого ребенка до 36–48% в сравнении с отсутствием АКЛА и ВАК<sup>9</sup>, в то время как обнаружение АКЛА до наступления беременности или нарастание их титра во время беременности считается неблагоприятным прогностическим фактором в отношении исхода беременности<sup>10</sup>.

Сегодня очевидно, что, несмотря на свою пользу, такие диагностические маркеры, как ВАК и АКЛА, не могут в достаточной мере использоваться для определения АФА как причины невынашивания беременности или выявления нарушений, ставших причиной данного состояния. У определенной доли женщин с ПНБ могут не выявляться АКЛА, но обнаруживаться другие АФА. Несколько исследований показали, что включение в диагностический алгоритм только АКЛА позволяет выявить 10–63% женщин с наличием АФА, при этом у 37–90% женщин с RAFS этот диагноз будет пропущен<sup>11, 12</sup>. В настоящее время предполагается, что для диагностики прерывания беременности, связанного с RAFS, необходимо проводить исследование полной панели АФА, в том числе ВАК, АКЛА, АФЭ, АФСер, АФХ, АФГ, АФИ, АФК и  $\beta_2$ -ГПИ<sup>13</sup>. Тем не менее диагностическое значение других АФА, за исключением АКЛА, чрезвычайно спорно<sup>14</sup>. Считается, что наличие более одного вида АФА является более точной переменной при прогнозировании риска потери беременности, чем наличие одного вида АФА<sup>15</sup>.

### **Антитела к фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину**

Измерение уровней АФСер и АФЭ показано женщинам с рецидивирующими потерями беременности на ранних сроках, так как указанные маркеры представляют собой АФА, которые влияют на деление клеток в процессе эмбриогенеза и нормального развития трофобласта<sup>16</sup>. Было показано, что слой трофобласта, непосредственно контактирующий с кровотоком матери, более восприимчив к воздействию АФСер, чем к АКЛА<sup>17</sup>, поэтому определение титра АФСер является более чувствительным методом диагностики, чем АКЛА, при диагностике у пациенток с потерей беременности, связанной с репродуктивным аутоиммунным синдромом. Также желательно проведение тестирования на АФЭ, так как у пациенток с ПНБ до 10-й недели беременности обнаружены более высокие титры IgG и IgM АФЭ, чем у родивших женщин. Кроме того, определение АФЭ является надежным фактором определения риска потери эмбриона на ранних сроках беременности (в связи с влиянием на формирование трофобласта) и потери плода на поздних сроках (в связи со связыванием с комплексом «фосфотидилэтаноламин–кининоген», что приводит к тромбининдуцированной агрегации тромбоцитов)<sup>20</sup>.

### **Антитела к фосфатидилхолину, фосфатидилглицерину, фосфатидной кислоте и фосфатидинозиту**

В некоторых исследованиях показано преобладание антител к фосфатидилхолину, АФГ, АФК и АФИ у женщин с ПНБ, однако их роль менее понятна, а диагностическое значение не установлено<sup>21–23</sup>.

### **Антитела к белковым кофакторам**

У женщин с ПНБ могут обнаруживаться антитела к белковым кофакторам (протромбину, аннексину V,  $\beta_2$ -ГПИ), однако их клиническое значение неизвестно. Поскольку они обычно выявляются в сочетании с АКЛА, их влияние в качестве независимого фактора риска потери беременности широко не признано, и тестирование для их выявления обычно не включается в перечень обследований.  $\beta_2$ -ГПИ — это главный белковый кофактор, который связывается с фосфолипидами<sup>24</sup>. Специфическая функция  $\beta_2$ -ГПИ все еще не установлена<sup>25</sup>. Тем не менее патогенетически значимые антитела к  $\beta_2$ -ГПИ включаются в пересмотренные лабораторные критерии АФС<sup>26</sup>. Женщины с антителами

к  $\beta_2$ -ГПИ имеют повышенный риск возникновения осложнений беременности, при этом тестирование считается целесообразным в том случае, если подозревается спонтанный аборт, обусловленный АФА<sup>29</sup>.

### **Антитела к аннексину V**

Аннексин V необходим для сохранения целостности структуры плаценты<sup>30</sup>. Уровень антител к аннексину V у пациенток с ПНБ повышен. Несмотря на то что последние исследования не выявили связи между антителами к аннексину V и риском потери беременности<sup>28</sup>, некоторые другие работы позволяют предположить, что антитела к аннексину V могут быть независимым фактором риска ПНБ в ранние сроки<sup>31–34</sup>. Напротив, антитела к протромбину, несмотря на увеличение их уровня при ПНБ, не являются независимым фактором риска спонтанного аборта и обычно не включаются в диагностическую панель<sup>35</sup>.

### **ИЗОТИПЫ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ**

Большинство АФА относятся к классам IgG и IgM, однако небольшое их количество (10%) может относиться к IgA. В некоторых исследованиях было выявлено преобладание антител IgG у женщин с повторными спонтанными абортами<sup>21</sup>, однако отдельные авторы сообщают о преобладании АФА изотипа IgM<sup>19, 36</sup>. Есть сообщения, что наличие IgM АКЛА лучше коррелирует с исходом беременности, чем IgG АКЛА<sup>9, 19</sup>. Для того чтобы избежать ошибочной диагностики, необходимо проводить исследование изотипов IgG и IgM. Тестирование на изотипы антител IgA женщинам с клиническими подозрениями на связь потери беременности с АФС не рекомендуется<sup>29</sup>.

### **Титр антифосфолипидных антител**

С учетом того что низкий титр АФА может быть обнаружен и в нормальной популяции женщин, у женщин с ПНБ это не рассматривается в качестве фактора риска потери беременности, связанной с АФС (степень риска зависит от анамнеза), и имеет сомнительное клиническое значение<sup>37</sup>. Тем не менее умеренные или высокие титры АКЛА и/или других АФА (>40 GPL ЕД) позволяют определить группу женщин, которым во время следующей беременности потребуется фармакологическая профилактика. У 80% женщин с очень высоким уровнем АКЛА (>80 GPL) и потерями беременности в анамнезе при последующей беременности может произойти антенатальная гибель плода<sup>19, 38</sup>.

### **Гетерогенность антифосфолипидных антител**

Различные типы АФА нарушают течение беременности разными путями. АКЛА, АФЭ и АФСер воздействуют на соответствующие фосфолипиды эндотелиальных клеток и приводят к тромбозу сосудов плаценты. АФЭ и АФСер, в свою очередь, также повреждают фосфолипиды трофобласта и влияют на деление клеток в процессе эмбриогенеза и формирования синцития<sup>16</sup>. Кроме того, эти антитела и АФХ, АФГ и АФИ воздействуют на фосфолипиды преэмбриональных тканей<sup>39</sup>. Представленные выше данные необходимо учитывать при разработке рабочего алгоритма. Во II триместре беременности при выявлении антенатальной гибели плода вследствие тромбоза сосудов плаценты необходимо тестирование на наличие антител с антикоагулянтным эффектом (АКЛА, АФСер). При этом у женщин с потерями беременности на ранних сроках и в преэмбриональном периоде алгоритм диагностики должен

включать определение АФА, ингибирующих функцию клеток трофобласта (АФСер, АФЭ) и оказывающих влияние на имплантацию (АФСер, АФЭ, АФХ, АФИ, АФГ, АФК).

### Время тестирования

АФА могут временно определяться у здорового человека<sup>40</sup>, поэтому, для того чтобы установить связь прерывания беременности с АФС, рекомендуется определять повышенный уровень АФА в двух исследованиях с интервалом 12 нед. Кроме того, уровень АФА, повышенный при беременности с неблагоприятным исходом, может снижаться после ее окончания. Таким образом, определение АФА имеет диагностическое значение в том случае, если проводится во время беременности или сразу после ее прерывания. Иногда наблюдается длительное сохранение высокого уровня АКЛА вне беременности<sup>41</sup>.

## ЭПИЛОГ

В связи с наличием различных типов/изотипов и гетерогенностью АФА полное обследование, обеспечивающее максимальную чувствительность выявления женщин с потерями беременности, связанными с АФС, включает более 10 различных тестов. Для поддержания разумного соотношения затрат и пользы необходимо выбирать антитела с наибольшей диагностической точностью, принимая во внимание клинические особенности. Мы считаем, что для диагностики в первую очередь следует проводить тестирование на АКЛА и АФСер и только в соответствии с полученными результатами — оценку уровней других АФА. Такой алгоритм представлен на рис. 20.1.

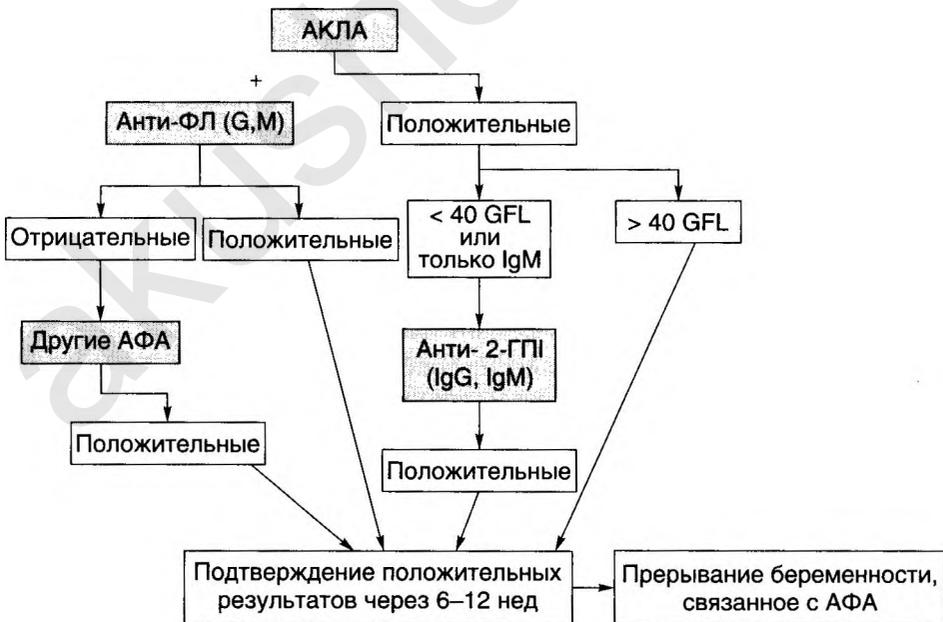


Рис. 20.1. Алгоритм диагностики спонтанного аборта, связанного с антифосфолипидным синдромом

Наконец, в отношении женщин, у которых репродуктивные нарушения, вероятнее всего, связаны с АФА, следует иметь в виду, что другие аутоантитела, включенные в диагностические критерии RAFS (например, АНА, анти-тиреоидные антитела), могут присутствовать одновременно с АФА. Кроме того, у женщин с положительными результатами исследования на АФА необходимо исключить сопутствующие инфекции или вакцинации незадолго до исследования. Это связано с тем, что некоторые инфекционные возбудители (*Helicobacter pylori*, вирус гепатита С, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, анатоксин столбнячный) являются триггерами для формирования антител, направленных не только на эпитопы микроорганизмов, но и на эпитопы фосфолипидов/белков (например, эпитопы  $\beta_2$ -ГПИ), что приводит к молекулярной мимикрии между ними. Определение указанных выше антител (аутоантител, перекрестно реагирующих антител) облегчает выбор соответствующего лечения в этой группе женщин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coulam C.B., Branch D.W., Clark D.A. et al. American Society for Reproductive Immunology report of the Committee for establishing criteria for diagnosis of reproductive autoimmune syndrome // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 41. P. 121–132.
2. Gleicher N., el-Roeiy A. The reproductive autoimmune failure syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 159. P. 223–227.
3. Tincani A., Allegri F., Balestrieri G. et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies // *Thromb. Res.* 2004. Vol. 114. P. 553–558.
4. Pengo V., Tripodi A., Reber G. et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. P. 1737–1740.
5. Creagh M.D., Malia R.G., Cooper S.M. et al. Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss // *J. Clin. Pathol.* 1991. Vol. 44. P. 45–47.
6. Pattison N.S., Chamley L.W., McKay E.J. et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: Prevalence and clinical associations // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993. Vol. 100. P. 909–913.
7. Lockwood C.J., Romero R., Feinberg R.F. et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 369–373.
8. Carp H.J., Menashe Y., Frenkel Y. et al. Lupus anticoagulant. Significance in habitual first-trimester abortion // *J. Reprod. Med.* 1993. Vol. 38. P. 549–552.
9. Nielsen H.S., Christiansen O.B. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 1720–1728.
10. Kwak J.Y., Barini R., Gilman-Sachs A. et al. Down-regulation of maternal antiphospholipid antibodies during early pregnancy and pregnancy outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171. P. 239–246.
11. Yetman D.L., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 66. P. 540–546.
12. Rote N.S. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome // *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 90. P. 642–644.

13. Coulam C.B. The role of antiphospholipid antibodies in reproduction: Questions answered and raised at the 18th Annual Meeting of the American Society of Reproductive Immunology // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 41. P. 1–4.
14. Branch D.W., Silver R., Pierangeli S. et al. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome // *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 89. P. 549–555.
15. Aoki K., Hayashi Y., Hirao Y., Yagami Y. Specific antiphospholipid antibodies as a predictive variable in patients with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1993. Vol. 29. P. 82–87.
16. McIntyre J.A. Antiphospholipid antibodies in implantation failures // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 221–229.
17. Lyden T.W., Vogt E., Ng A.K. et al. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast // *J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 22. P. 1–14.
18. Rote N.S., Dostal-Johnson D., Branch D.W. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: Correlation between the activated partial thromboplastin time and antibodies against phosphatidylserine and cardiolipin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 575–584.
19. Umehara N., Tanaka T. The incidence of various antiphospholipid antibodies, measured by commercial-based laboratory, with recurrent spontaneous abortion and the impact of their profiles on reproductive outcome with active anticoagulant therapy // *Obstet. Gynecol.* 2012. Article ID 819356.
20. Sugi T., Matsubayashi H., Inomo A. et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2004. Vol. 30. P. 326–332.
21. Kaider A.S., Kaider B.D., Janowicz P.B. et al. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 335–346.
22. Franklin R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: Treating a unique APA positive population // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 2981–2985.
23. Ulcova-Gallova Z., Krauz V., Novakova P. et al. Anti-phospholipid antibodies against phosphatidylinositol, and phosphatidylserine are more significant in reproductive failure than antibodies against cardiolipin only // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 54. P. 112–117.
24. McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N. et al. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation:  $\beta$ 2-glycoprotein I (apolipoprotein H) // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. P. 4120–4124.
25. de Laat B., Derksen R.H., Urbanus R.T. et al. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis // *Blood.* 2005. Vol. 105. P. 1540–1545.
26. Miyakis S., Losckin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 295–306.
27. Zammiti W., Mtraoui N., Kallel C. et al. A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against beta2-glycoprotein I and annexin V // *Reproduction.* 2006. Vol. 131. P. 817–822.
28. Alijotas-Reig J., Ferre-Oliveras R., Rodrigo-Anoro M.J. et al. Anti-beta(2)-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 2330–2336.
29. Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: Laboratory testing and diagnostic strategies // *Am. J. Hematol.* 2012. Vol. 87, suppl. 1. P. S75–S81.
30. Wang X., Campos B., Kaetzel M.A. et al. Annexin V is critical in the maintenance of murine placental integrity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180. P. 1008–1016.

31. Matsuda J., Gotoh M., Saitoh N. et al. Anti-annexin antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia // *Thromb. Res.* 1994. Vol. 75. P. 105–106.
32. Matsubayashi H., Arai T., Izumi S. et al. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failure // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76. P. 964–969.
33. Bizzaro N., Tonutti E., Villalta D. et al. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005. Vol. 129. P. 61–68.
34. Sater M.S., Finan R.R., Mustafa F.E. et al. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage // *J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 89. P. 78–83.
35. Sater M.S., Finan R.R., Abu-Hijleh F.M. et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- $\beta$ 2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8–12 gestational weeks // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 163. P. 170–174.
36. Matzner W., Chong P., Xu G. et al. Characterization of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortions // *J. Reprod. Med.* 1994. Vol. 39. P. 27–30.
37. Silver R.M., Porter T.F., van Leeuwen I. et al. Anticardiolipin antibodies: Clinical consequences of «low titers» // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. P. 494–500.
38. Reece E.A., Garofalo J., Zheng X.Z. et al. Pregnancy outcome. Influence of antiphospholipid antibody titer, prior pregnancy losses and treatment // *J. Reprod. Med.* 1997. Vol. 42. P. 49–55.
39. Coulam C.B. Antiphospholipid antibody round table report // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 48. P. 262–265.
40. Harris E.N., Pierangeli S., Birch D. Anticardiolipin wet workshop report. Fifth International Symposium on antiphospholipid antibodies // *Am. J. Clin. Pathol.* 1994. Vol. 101. P. 616–624.
41. Ruiz J.E., Cubillos J., Mendoza J.C. et al. Autoantibodies to phospholipids and nuclear antigens in nonpregnant and pregnant Colombian women with recurrent spontaneous abortions // *J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 28. P. 41–51.
42. Harel M., Aron-Maor A., Sherer Y. et al. The infectious etiology of the antiphospholipid syndrome: Links between infection and autoimmunity // *Immunobiology.* 2005. Vol. 210. P. 743–747.
43. Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M. et al. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012. Vol. 24. P. 389–393.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Алана Б. Левин, Майкл Д. Локшин

### **ВВЕДЕНИЕ**

АФС — системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся сосудистыми тромбозами и/или осложнениями беременности. Это патологическое состояние определяется наличием клинических и лабораторных критериев<sup>1</sup>. Клинические проявления АФС в акушерстве включают спонтанные аборт на ранних сроках гестации, потери плода, преэклампсию с ранней манифестацией и/или тяжелым течением и ЗРП. Тромботические проявления АФС могут включать артериальные или венозные тромботические осложнения, такие как инсульт, тромбоз глубоких вен, или тромботическую микроангиопатию. К лабораторным критериям относится обнаружение одной группы антител или более в средних или высоких титрах более 1 раза на протяжении 12 нед (ВАК, АКЛА и/или антител к  $\beta_2$ -ГПИ).

В этой главе рассматриваются лечение и мониторинг АФС во время беременности, начиная от общих подходов к терапии с последующим описанием рекомендаций по ведению пациенток в различных клинических ситуациях.

### **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Сочетанное использование гепарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) является стандартом терапии беременных с акушерскими осложнениями АФС в анамнезе. Особые виды лечения, которые используются в случаях рефрактерного АФС во время беременности, включают внутривенное введение Ig, применение гидроксихлорохина и плазмаферез.

#### **АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН<sup>®</sup>)**

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) может оказывать влияние на имплантацию эмбриона и развитие плаценты путем модуляции баланса тромбоксана, простаглицина и продукции ИЛ-3<sup>2</sup>. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) практически повсеместно используется в лечении АФС во время беременности, хотя результаты его использования в литературе несколько противоречивы. В то время как в одном из наблюдательных исследований была показана более низкая частота развития неблагоприятных исходов гестации у пациенток, получавших ацетилсалициловую кислоту

(Аспирин<sup>⬢</sup>) во время первого визита<sup>3</sup>, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование использования низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>) в сравнении с использованием плацебо у пациенток с АФС на фоне ПНБ показало преимущество в группе пациенток, получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>)<sup>4</sup>. Последние результаты трудно интерпретировать, так как частота рождения живых детей в группе плацебо превышает таковую из опубликованных ранее исследований. Тем не менее в метаанализе, опубликованном Эмпсоном (*Empson*) и соавт. в 2005 г., никаких отличий в этих группах не обнаружено<sup>5</sup>. Однако результаты недавнего исследования свидетельствуют о том, что у пациенток, получавших лечение ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>⬢</sup>), было отмечено меньше неблагоприятных исходов беременности<sup>6</sup>. Терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>) рекомендована Американской ассоциацией акушеров и гинекологов (ACOG) при ведении беременности у пациенток с АФС и рецидивирующими потерями беременности в анамнезе<sup>7</sup>.

### НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ ГЕПАРИН И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

Механизмы действия гепаринотерапии при беременности у пациенток с АФС включают антитромботические эффекты, угнетение активности компонента, прямое связывание АФА и подавление иммунопатологических изменений плацентарного ложа<sup>8</sup>, обусловленных ТФ. Результаты исследования использования гепарина у пациенток с беременностью на фоне АФС демонстрируют противоречивую связь роли гепарина с улучшением исходов гестации. В то время как несколько исследований показали прекрасные результаты у пациенток с наличием АФА, получавших комбинированную терапию гепарином и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>⬢</sup>)<sup>5,9–13</sup>, другие не обнаружили ее преимуществ по сравнению с использованием только ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>)<sup>14–15</sup>. В одноцентровом исследовании с участием 50 женщин с наличием АКЛА, причем у каждой из них в анамнезе было не менее трех следующих друг за другом потерь беременности, Кутте (*Kutteh*) обнаружил значительное улучшение исходов в группе, получавшей сочетанную терапию нефракционированным гепарином и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>) в сравнении с группой, получавшей только ацетилсалициловую кислоту (Аспирин<sup>⬢</sup>). Частота рождения живых детей составила 80 и 44% соответственно<sup>9</sup>. В еще одном исследовании 90 женщин с положительными титрами АФА и рецидивирующими потерями беременности были рандомизированы для получения комбинированной терапии гепарином и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>) в сравнении с использованием только низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>)<sup>12</sup>. В этом исследовании Рэй (*Rai*) и соавт. выявили 71% рождений живых детей при комбинированном лечении при использовании эноксапарина и 42% — в группе при монотерапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>). В противоположность этому *Farquharson и соавт.* не удалось обнаружить различий в результатах между двумя аналогичными группами при использовании дальтепарина<sup>14</sup>. В этом исследовании *Farquharson и соавт.* рандомизировали 98 женщин с наличием АФА для получения сочетанной терапии НМГ и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>⬢</sup>) и монотерапии ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>⬢</sup>). В группах была выявлена частота рождения живых детей 72 и 78% соответственно, хотя

необходимо отметить, что частота благоприятного исхода была высокой в обеих группах. Зайкас (*Ziakas*) и соавт. провели систематический обзор и метаанализ дальнейшего исследования влияния комбинированной терапии гепарином и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) на исходы беременности у женщин с наличием АФА и рецидивирующими потерями беременности<sup>13</sup>. Используя объединенные данные пяти рандомизированных контролируемых исследований, эти авторы обнаружили, что терапия гепарином снижает риск потери беременности в I триместре беременности (ОШ — 0,39; 95% ДИ — 0,24–0,65; количество пациенток, нуждающихся в лечении, — 6). Недавнее исследование данных клинических наблюдений показало, что гепарин может быть неэффективным у пациенток с ВАК<sup>6</sup>.

Как нефракционированный гепарин, так и НМГ показали безопасность и эффективность в профилактике рецидивирующей потери беременности<sup>16,17</sup>. Их использование увеличивает риск кровотечения, остеопении и гепарининдуцированной тромбоцитопении, хотя эти риски ниже при использовании НМГ. Сравнительные исследования эффективности нефракционированного гепарина и НМГ отсутствуют. Предполагается, что они будут эквивалентны, однако это утверждение еще предстоит доказать.

### **ВАРФАРИН И ДРУГИЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

Варфарин используется у некоторых пациенток с АФС, нуждающихся в антикоагулянтной терапии на поздних сроках беременности. **Преимущества перехода** с терапии гепарином на варфарин включают низкую стоимость, низкий риск развития остеопороза и отсутствие необходимости самостоятельных инъекций. Использование варфарина следует избегать в I триместре беременности (вместо него используется гепарин) в связи с потенциальным тератогенным эффектом. Антикоагулянтная терапия к концу III триместра беременности должна включать возврат к использованию гепарина при подготовке к родам и родоразрешению.

Данные о применении внутрь ингибитора фактора Ха, включая ривароксабан и апиксабан, у пациенток с АФС отсутствуют. Ривароксабан считается небезопасным во время беременности. Данных, позволяющих оценить безопасность апиксабана, недостаточно. Мы не рекомендуем использование этих препаратов в лечении АФС во время беременности.

### **ГИДРОКСИХЛОРОХИН**

Доказательства эффективности использования гидроксихлорохина при лечении АФС основываются на исследованиях механизма действия. Использование гидроксихлорохина вызывало обратное развитие влияния АФА на синцитиотрофобласт путем уменьшения связывания Ig и восстановления экспрессии аннексина V<sup>18</sup>. Длительно считалось, что гидроксихлорохин снижает частоту развития тромботических осложнений у пациенток с СКВ за счет антитромботического эффекта<sup>19–23</sup>. Препарат считается безопасным в период беременности и лактации. Мы предлагаем использовать гидроксихлорохин в качестве адьювантной терапии у пациенток со случайно обнаруженными АФА (без тромботических осложнений или осложнений беременности), АФА-положительных пациенток с СКВ и беременных с АФС без эффекта от стандартной комбинированной терапии гепарином/ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>).

## ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Действие Ig для внутривенного введения (ИВВ) исследовалось у беременных с АФС и ПНБ, получавших также комбинированную стандартную терапию гепарином и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>). Первый случай описан в 1988 г. — рождение живого ребенка на сроке 34 нед у пациентки, получившей два курса внутривенной терапии Ig при девяти потерях беременности в анамнезе<sup>24</sup>. В крупных исследованиях не удалось выявить улучшения последующих исходов беременности у беременных с АФС. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях проводилось сравнение комбинированной терапии гепарином и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) с монотерапией ИВВ. В результате было показано снижение частоты рождения живого ребенка и увеличение частоты прерывания беременности в I триместре в группе ИВВ<sup>25, 26</sup>. Целью другого исследования было изучение дополнительного включения ИВВ в стандартную терапию, при этом проводилось сравнение комбинированного использования гепарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) с группой, где использовались гепарин, ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) и ИВВ<sup>27</sup>. Значимые отличия в исходах беременности между двумя группами отсутствовали, хотя следует отметить, что все беременности закончились рождением живого ребенка. Схема дозирования и протокол введения ИВВ широко варьируют в различных отчетах и исследованиях. Доза варьировала от 400 до 1000 мг/кг ежедневно в течение 1–5 дней ежемесячно<sup>27–29</sup>. Несмотря на отсутствие доказательств в пользу применения ИВВ, оно по-прежнему может служить в качестве адъювантной терапии у пациенток с неэффективностью стандартных схем лечения. Кроме того, **несмотря на то что терапия ИВВ не дает преимуществ в сравнении со стандартной схемой** лечения в отношении рождения живого ребенка, есть доказательства, что **частота акушерских осложнений**, таких как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, ЗРП, недоношенность и преждевременная отслойка плаценты, **снижается**<sup>30–33</sup>. При использовании ИВВ антикоагулянтную терапию проводят на протяжении всего срока лечения. Необходимо отметить, что стоимость терапии ИВВ очень высока.

## ПЛАЗМАФЕРЕЗ

На сегодняшний день опубликованы отчеты и серии случаев, описывающие использование плазмафереза при АФС во время беременности у пациенток, рефрактерных к проводимой комбинированной терапии гепарином и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>)<sup>34, 35</sup>. Схема плазмафереза колебалась от одной до четырех процедур в неделю на протяжении всей беременности. В этих отчетах описано снижение титра АФА после лечения, при этом частота благоприятного исхода беременности была достаточно высокой. Требуется дополнительное исследование использования плазмафереза при АФС, рефрактерном к лечению.

## ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Данные литературы не поддерживают использование глюкокортикоидов для лечения АФС во время беременности<sup>36–38</sup>. Использование стероидов связано с повышением риска развития осложнений беременности (преэклампсии,

ЗРП, преждевременного разрыва плодных оболочек и гестационного сахарного диабета), а также осложнений со стороны матери (остеопении, аваскулярного некроза головки бедренной кости и инфекций). При отсутствии других показаний мы **не рекомендуем использовать глюкокортикоиды для лечения АФС во время беременности**, за исключением случаев лечения васкулита или других аутоиммунных состояний.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ В КОНКРЕТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

### ПАЦИЕНТКИ С ТРОМБОЗОМ В АНАМНЕЗЕ

Пациентки с АФС и тромбозом в анамнезе, как правило, находятся на длительной или пожизненной профилактике тромбозов с помощью варфарина. Женщины детородного возраста должны иметь полное представление о тератогенном действии варфарина на сроке гестации 6–12 нед<sup>39</sup> и соблюдать соответствующие методы контрацепции. После получения положительного теста на беременность необходимо заменить варфарин терапевтической дозой гепарина, желательно низкомолекулярного (например, эноксапарина по 1 мг/кг подкожно 2 раза в день)<sup>40, 41</sup>. Как правило, мы используем НМГ во время всей беременности, но, если стоимость лечения или другие факторы не позволяют это сделать, варфарин может использоваться со II триместра и до ее окончания. Назначение варфарина возможно с 14 нед гестации с последующей заменой НМГ в 36 нед или за 2 нед до предполагаемого срока родоразрешения. Как и у небеременных, на фоне проводимого лечения следует тщательно контролировать международное нормализованное отношение и поддерживать его значение в пределах 2,0–3,0<sup>42</sup>.

### ПАЦИЕНТКИ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Пациентки с ПНБ в анамнезе обычно получают лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) и профилактическими дозами НМГ. Эти рекомендации основаны на данных нескольких рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих улучшение исходов беременности при такой тактике ведения<sup>5, 9–13</sup>. Следует отметить, что в исследованиях ПНБ, как правило, не дифференцируют потери беременности с гибелью эмбриона или плода и объединяют этих пациенток в гетерогенную группу пациенток с ПНБ. Мы рекомендуем начинать лечение НМГ (например, эноксапарином в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в сутки) и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) после подтверждения беременности в полости матки.

### ПАЦИЕНТКИ С РАННЕЙ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Эта группа пациенток изучена недостаточно. Пока не выявлено лечебных мероприятий, способных избежать развития преэклампсии у пациенток с АФС, однако в этой группе рекомендуется терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) и гепарином<sup>43</sup>. Тем не менее есть сообщения, что применение ИВВ приводит к снижению частоты преэклампсии. Радикальным методом лечения преэклампсии является родоразрешение независимо от срока гестации.

## ПАЦИЕНТКИ С БЕССИМПТОМНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Исследований со строгим дизайном по изучению вариантов лечения пациенток с положительными результатами исследования на АФА без тромботических осложнений и осложнений беременности в анамнезе нет. Более чем у половины женщин без лечения возникают осложнения беременности. Варианты терапии включают мониторинг и наблюдение, монотерапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>), комбинированную терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) и гепарина и/или использование гидроксихлорохина. При обсуждении вариантов лечения врачи должны четко описывать потенциальные риски этих процедур. Желания или сомнения пациентки должны рассматриваться и приниматься во внимание при выборе тактики лечения.

## ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И МОНИТОРИНГ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Беременные с АФС всегда считаются пациентками группы высокого риска. Их ведение должно осуществляться командой специалистов, включающей врача-репродуктолога, ревматолога и гематолога с опытом лечения этого состояния. При правильном антенатальном наблюдении и лечении у 75% пациенток с АФС рождается живой ребенок<sup>42</sup>.

### ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

До того как забеременеть, пациентки с положительными результатами исследования на АФА должны посетить специалистов, которые в дальнейшем будут осуществлять их наблюдение, для того чтобы обсудить риски для плода, связанные с АФС (потеря плода, задержка его роста, недоношенность), а также риски для матери (тромбоз, артериальная гипертензия, преэклампсия). Пациентки с тромбозами, ишемическим инсультом и выраженной легочной гипертензией в анамнезе имеют особенно высокий риск смерти или осложнений. Следует помнить об альтернативных методах получения потомства, таких как суррогатное материнство или усыновление/удочерение, по крайней мере, чтобы пациентки были информированы обо всех возможных вариантах.

Преконцепционное лабораторное тестирование должно включать исследование функций почек, печени, развернутый анализ крови (с особым вниманием к количеству тромбоцитов) и определение уровня белка в моче. Необходимо пересмотреть результаты ранних определений АФА и повторно определить их титр. Мы не проводим повторное тестирование АФА во время беременности, так как титры антител не коррелируют с риском развития неблагоприятных исходов.

Дополнительные выводы по оптимизации исходов беременности следующие:

- снижение до минимума или устранение модифицируемых факторов риска тромбозов (например, курения);
- необходимо убедиться, что используемые лекарственные препараты безопасны во время беременности;
- прием пренатальных витаминных комплексов;
- использование препаратов кальция у пациенток, которые будут получать гепарин во время беременности, в связи с риском остеопороза, при необходимости рассмотреть необходимость приема препаратов витамина D;

- после подтверждения положительного теста на беременность пациентка должна сразу уведомить об этом лечащего врача для выработки дальнейшей тактики ведения беременности.

### МОНИТОРИНГ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Мы рекомендуем начинать терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) и НМГ у пациенток с ПНБ в анамнезе после подтверждения положительного теста на беременность. Акушерский мониторинг должен включать клинические и ультразвуковые критерии оценки роста плода в дополнение к рутинному антенатальному наблюдению с ежемесячным посещением врача и контролем артериального давления, протеинурии и общего состояния матери. Частота посещения врача к концу беременности может увеличиваться. Необходим электронный мониторинг для оценки развития дистресс-синдрома у плода.

Пациенткам следует рекомендовать самостоятельный мониторинг симптомов осложнений беременности, связанных с наличием АФА, в том числе венозных тромбозов (ВТЭ) и преэклампсии (головная боль, нарушения зрения и боли в животе). Они должны знать, что при появлении этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае потери беременности для исключения хромосомных аномалий как причины спонтанных абортов, особенно в случае потери беременности в I триместре, необходимо гистологическое и генетическое исследования abortивного материала. Мониторинг состояния пациенток, получающих лечение терапевтическими дозами НМГ, можно осуществлять с помощью определения уровня фактора Ха через определенные промежутки времени.

### РОДЫ И РОДРАЗРЕШЕНИЕ

Мы рекомендуем плановое родоразрешение пациенток, получающих гепаринотерапию. Гепарин необходимо отменить за 12 ч до начала инвазивных процедур (например, эпидуральной анестезии или кесарева сечения) и возобновить лечение через 12 ч после полного окончания процедуры. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) может быть отменена за 7 дней до срока родов в связи с незначительным увеличением риска кровотечения в периоперационном периоде, хотя некоторые специалисты рекомендуют продолжить прием ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) у пациенток с артериальными тромбозами в анамнезе, включая ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

### ЛЕЧЕНИЕ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Учитывая повышенный риск тромбообразования в послеродовом периоде, мы рекомендуем пациенткам с АФС **продолжать тромбопрофилактику в течение 12 нед после родоразрешения**, хотя данных, подтверждающих это заключение, недостаточно. Пациенткам, получавшим профилактические дозы гепарина и ацетилсалициловую кислоту (Аспирин<sup>®</sup>) во время беременности (в связи с ПНБ или наличием преэклампсии в анамнезе), мы рекомендуем продолжить профилактическую схему, которая использовалась во время родов, в течение 12 нед послеродового периода. Об этом подробно шла речь на заседании группы по вопросам АФС в акушерстве XIII Международного конгресса по антифосфолипидным антителам в 2010 г. Данный вопрос вызвал дискуссию

у специалистов в этой области, так как указанные рекомендации основываются на мнении отдельных специалистов, при этом **исследований, предоставляющих достоверные аргументы за или против данного утверждения, нет**<sup>45</sup>.

Для пациенток с наличием в анамнезе тромбозов, связанных с наличием АФА, мы рекомендовали возобновление терапевтического введения антикоагулянтов в послеродовом периоде как можно быстрее и большинству — продолжение их использования пожизненно. Это следует из клинического руководства доказательной медицины Американской коллегии пульмонологов, в котором предлагается назначение профилактических или средних доз НМГ или варфарина на 6 нед в целях достижения значений международно-нормализованного отношения 2,0–3,0 у женщин с наличием в анамнезе ВТЭ. Независимо от наличия АФА, пациенткам с АФС, диагностированным на основании наличия в анамнезе тромбозов, рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении всей жизни<sup>40</sup>.

Всем пациенткам должны быть предложены консервативные мероприятия по профилактике тромбозов. Они включают раннюю активизацию после родоразрешения через естественные родовые пути и использование пневматических компрессионных чулок после кесарева сечения.

## ВЫВОДЫ

Грамотное ведение позволяет значительно улучшить исходы беременности на фоне АФС как для матери, так и для плода. Основной вид лечения для пациенток с **наличием тромбозов в анамнезе** — введение терапевтических доз гепарина или НМГ на протяжении всей беременности. Для женщин с ПНБ, ЗРП и преэклампсией в анамнезе рекомендуется использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина\*) и профилактических доз гепарина. Для пациенток, рефрактерных к этой терапии, могут быть полезны внутривенное введение Ig, плазмаферез и применение гидроксихлорохина. Для более подробных рекомендаций требуются дальнейшие клинические исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 295–306.
2. Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al. Aspirin modulates interleukin-3 production: Additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22. P. 1086–1090.
3. Lima F., Khamashta M.A., Buchanan N.M. et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996. Vol. 14. P. 131–136.
4. Pattison N.S., Chamley L.W., Birdsall M. et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 1008–1012.
5. Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2. CD002859.
6. Lockshin M.D., Kim M., Laskin C.A. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. P. 2311–2318.

7. ACOG Practice Bulletin No. 118: Antiphospholipid syndrome // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 117. P. 192–199.
8. Salmon J.E., Girardi G., Lockshin M.D. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: Implications for the therapy of pregnant patients // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3. P. 140–147.
9. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 174. P. 1584–1589.
10. Empson M., Lassere M., Craig J.C. et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. P. 135–144.
11. Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A. et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression // *Rheumatology (Oxford, UK)*. 2010. Vol. 49. P. 281–288.
12. Rai R., Cohen H., Dave M. et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) // *BMJ*. 1997. Vol. 314. P. 253–257.
13. Ziakas P.D., Pavlou M., Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 1256–1262.
14. Farquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized, controlled trial of treatment // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 100. P. 408–413.
15. Laskin C.A., Spitzer K.A., Clark C.A. et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: Results from the randomized, controlled HepASA Trial // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. P. 279–287.
16. Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N. et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: Prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 684–690.
17. Stephenson M.D., Ballem P.J., Tsang P. et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: A randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2004. Vol. 26. P. 729–734.
18. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S. et al. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: Role in pregnancy losses and thrombosis // *Lupus*. 2010. Vol. 19. P. 460–469.
19. Johnson R., Charnley J. Hydroxychloroquine in prophylaxis of pulmonary embolism following hip arthroplasty // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1979. Vol. 144. P. 174–177.
20. Wallace D.J. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? // *Arthritis Rheum.* 1987. Vol. 30. P. 1435–1436.
21. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: Effects on lipids, glucose and thrombosis // *Lupus*. 1996. Vol. 5, suppl. 1. P. S16–S22.
22. Kaiser R., Cleveland C.M., Criswell L.A. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: Results from a large, multi-ethnic cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. P. 238–241.
23. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Pijoan J.I. et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2006. Vol. 15. P. 577–583.
24. Carreras L.D., Perez G.N., Vega H.R. et al. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: Successful treatment with gammaglobulin // *Lancet*. 1988. Vol. 2. P. 393–394.
25. Triolo G., Ferrante A., Ciccia F. et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 728–731.
26. Dendrinis S., Sakkas E., Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009. Vol. 104. P. 223–225.

27. Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. P. 122–127.
28. Spinnato J.A., Clark A.L., Pierangeli S.S., Harris E.N. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172. P. 690–694.
29. Triolo G., Ferrante A., Accardo-Palumbo A. et al. IVIG in APS pregnancy // *Lupus.* 2004. Vol. 13. P. 731–735.
30. Vaquero E., Lazzarin N., Valensise H. et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: A comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 45. P. 174–179.
31. Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. P. 122–127.
32. Harris E.N., Pierangeli S.S. Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome: A review // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1998. Vol. 107. P. 97–102.
33. Valensise H., Vaquero E., De Carolis C. et al. Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) // *Prenatal Diagn.* 1995. Vol. 15. P. 509–517.
34. Frampton G., Cameron J.S., Thom M. et al. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone // *Lancet.* 1987. Vol. 2. P. 1023–1024.
35. Fulcher D., Stewart G., Exner T. et al. Plasma exchange and the anticardiolipin syndrome in pregnancy // *Lancet.* 1989. Vol. 2. P. 171.
36. Bramham K., Thomas M., Nelson-Piercy C. et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss // *Blood.* 2011. Vol. 117. P. 6948–6951.
37. Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. P. 1318–1323.
38. Laskin C.A., Bombardier C., Hannah M.E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 148–153.
39. Ginsberg J.S., Greer I., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy // *Chest.* 2001. Vol. 119. P. 122S–131S.
40. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141. P. e691S–e736S.
41. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 120. P. 1514–1521.
42. Levy R.A., Jesus G.R., Jesus N.R. Obstetric antiphospholipid syndrome: Still a challenge // *Lupus.* 2010. Vol. 19. P. 457–459.
43. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. P. 359–372.
44. Lockwood C.J., Romero R., Feinberg R.F. et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 161. P. 369–373.
45. Branch W. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, April 13, 2010 // *Lupus.* 2011. Vol. 20. P. 158–164.

## **ДЕФЕКТЫ ФАКТОРОВ КОАГУЛЯЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ПРИВЫЧНОМУ НЕВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Аида Инбал. Говард Дж.А. Карп

### **ВВЕДЕНИЕ**

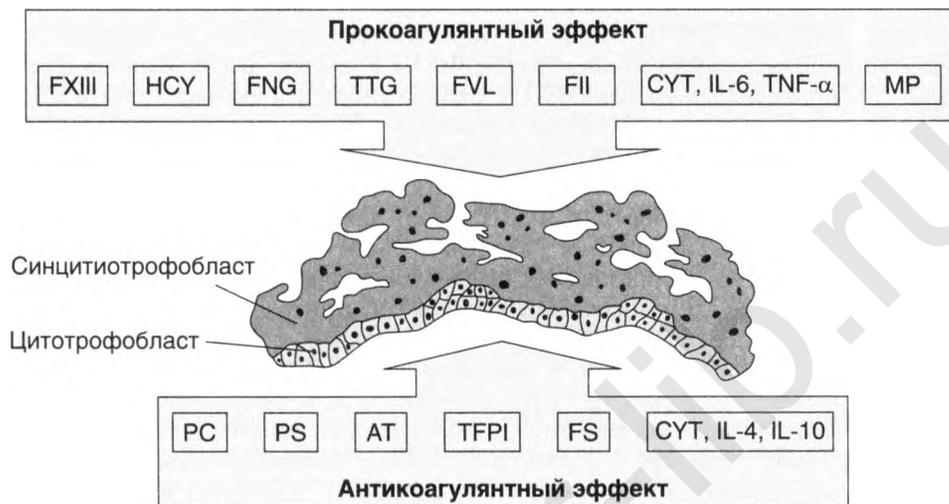
В последние годы проводится много исследований врожденных и приобретенных дефектов факторов коагуляции как причины спорадической или рецидивирующей потери беременности. Доказательства, что прерывание беременности может возникать в результате тромботических нарушений, были подробно освещены при рассмотрении связи АФА и ПНБ. АФА приводят к потере беременности вследствие тромбоза сосудов децидуальной оболочки, что нарушает кровоснабжение плода и приводит к его гибели. В связи с предположением, согласно которому АФА индуцируют тромбоз, приводящий к потере беременности, был сделан вывод, что любое протромботическое состояние может увеличивать риск прерывания беременности в связи с запуском механизмов тромбообразования. Врожденные тромбофилии разделяются на следующие группы<sup>1</sup>.

- Дефекты эндогенных ингибиторов путей коагуляции [антитромбин, протеин С, протеин S, ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) и дефицит ТМ].
- Увеличение уровня или активности прокоагулянтных факторов (фактора V Лейдена, мутации гена протромбина G20210A, дисфибриногенемии и гиперфибриногенемии, увеличение уровня факторов VII, VIII, IX и XI).
- Гипергомоцистеинемия, преимущественно связанная с гомозиготностью гена C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).
- Дефекты фибринолитической системы, которая включает плазминоген, тканевый активатор плазминогена (tPA), PAI, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI), фактор XIII и липопротеин А.
- Нарушение функции тромбоцитов (гликопротеинов тромбоцитов GPIb-IX, GPIa-IIa и GPIIb-IIIa).

При этом распространенность различных вариантов тромбофилии в отдельных этнических группах может отличаться.

Кроме того, к потере беременности может приводить недостаточность фактора XIII и фибриногена. Оба указанных геморрагических диатеза клинически проявляются уже в детском возрасте и характеризуются нарушением

заживления ран, потерей беременности и повышенной кровоточивостью. Эта глава посвящена связи между снижением или повышением уровня факторов свертывания и потерей беременности. Различные факторы свертывания и их связь с трофобластом представлены на рис. 22.1.



**Сокращения:** AT — антитромбин; FII — мутация гена протромбина (G20210A); FNG — фибриноген; FS — фибринолитическая система; FVL — фактор V Лейдена; HCY — гомоцистеин; PC — протеин C; PS — протеин S; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; TTG — повышенная продукция тромбина; MP — микрочастицы

Рис. 22.1. Прокоагулянтный и антикоагулянтный баланс трофобласта

## ГЕМОРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

### ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА XIII

Фактор свертывания XIII (ФХIII) — транслугутиназа плазмы, которая участвует в заключительном этапе каскада свертывания крови. После активации тромбином активной формы (ФХIII-A) происходит образование фибринополимера путем образования связей в положении  $\gamma$ -глутамил- $\epsilon$ -лизин, что создает стабильность сгустка крови и обеспечивает его устойчивость к фибринолизу<sup>2</sup>. В плазме ФХIII циркулирует как гетеротетрамер (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>), состоящий из двух каталитических A-субъединиц (ФХIII-A) и двух несущих B-субъединиц (ФХIII-B)<sup>2</sup>. ФХIII-A синтезируется мегакариоцитами, моноцитами и макрофагами, образующимися из моноцитов, тогда как ФХIII-B синтезируется гепатоцитами. Тромбоциты, моноциты и макрофаги содержат только A-субъединицу димера ФХIII<sup>3</sup>.

В отличие от факторов VII, VIII, IX, X и фибриногена, уровень которых при нормальной беременности увеличивается, концентрация ФХIII в плазме на протяжении беременности уменьшается, достигая 50% нормы к сроку родов.

Аналогичным образом активность ФХIII значительно снижается при потере беременности<sup>4</sup>.

Дефицит ФХIII — наследственное заболевание, характеризующееся тяжелыми кровотечениями, задержкой заживления ран и рецидивирующими спонтанными абортами у гомозиготных женщин<sup>2</sup>. Пациентки, гомозиготные по гену дефицита ФХIII, не смогут доносить беременность до срока родов без проведения терапии концентратом ФХIII в течение всего периода гестации<sup>3,4</sup>. Минимальный уровень ФХIII, необходимый для нормального течения беременности, неизвестен. Однако только 0,5–2% нормального уровня ФХIII необходимо для поддержания нормального гемостаза<sup>5</sup>.

Механизм, посредством которого ФХIII поддерживает нормальное течение беременности, неизвестен. ФХIII важен для имплантации, прикрепления плаценты и дальнейшего ее развития в связи со скреплением не только цепей фибрина, но и образования связи между фибронектином и коллагеном — основными компонентами матрикса соединительной ткани<sup>3,6</sup>. Таким образом, ФХIII, по-видимому, играет важную роль во взаимодействии между бластоцистой и эндометрием в процессе имплантации. Активированный ФХIII скрепляет цепи фибрина (или фибриногена) и фибронектина, причем они оба имеют важное значение для прикрепления плаценты к стенке матки<sup>7</sup>. Дефицит ФХIII приводит к периплацентарному кровоизлиянию и последующей потере плода. Эта гипотеза подтверждается данными, полученными на модели дефицита ФХIII у мыши. У беременных мышей с отсутствием А-субъединицы ФХIII возникали выраженные маточные кровотечения с последующей гибелью эмбриона<sup>8</sup>. Кобаяши (*Kobayashi*) и соавт.<sup>9</sup> сообщили, что ФХIII-А присутствует во внеклеточном пространстве вневорсинчатого цитотрофобласта, прилегающего к слою Нитабуха. ФХIII также локализуется с фибриногеном и фибронектином в слое Нитабуха<sup>10</sup>. Есть сообщения, что для женщин с дефицитом ФХIII характерно отсутствие ФХIII-А в плацентарном ложе, что приводит к нарушению образования оболочки цитотрофобласта<sup>10</sup>. В связи с этим дефицит ФХIII-А в месте имплантации оказывает негативное влияние на сшивание фибрина с фибронектином, что приводит к отслойке плаценты от стенки матки и последующему спонтанному аборту<sup>8,10</sup>. Недавние исследования показали, что ФХIII имеет проангиогенную активность как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*<sup>11</sup>. С момента имплантации эмбриону необходим адекватный ангиогенез, поэтому роль ФХIII в имплантации может быть связана с его проангиогенной активностью.

Независимо от причины потери беременности у женщины с дефицитом ФХIII, введение этого фактора на протяжении всей беременности позволяет достичь благоприятного исхода<sup>3,4,6</sup>. Концентрат этого фактора, получаемый из плазмы, доступен к использованию с 1980 г. Период полураспада концентрата ФХIII составляет 10–12 дней. Недавно стал доступен рекомбинантный протеин А-субъединицы ФХIII. Его период полураспада идентичен концентрату, получаемому из плазмы<sup>13</sup>.

Сроки и дозы замещения ФХIII у беременных и оптимальный его уровень в крови пока неизвестны. Обычно уровень ФХIII в плазме, который необходим для успешного развития беременности у женщин с ФХIII, составляет 10%<sup>12</sup>. Мы проводим профилактическое лечение беременных с использованием 20 МЕ/кг концентрата ФХIII каждые 4 нед до достижения уровня ФХIII >3%. Перед амниоцентезом или родами вводят нагрузочную дозу 1000 МЕ.

## Другие изменения фактора XIII

Неизвестно, существует ли взаимосвязь между нормальным и сниженным уровнем ФХIII и развитием ПНБ. В то время как концентрация ФХIII-В в плазме во время беременности увеличивается, ФХIII-А имеет тенденцию к снижению, что приводит к общему устойчивому снижению ФХIII в плазме до 50% нормы к сроку родов<sup>14</sup>. Уровень А-субъединицы увеличивается к сроку родов и снижается в послеродовом периоде<sup>14</sup>. Это происходит на фоне прогрессирующего увеличения уровней фибриногена, факторов VII, VIII, IX и X во время беременности<sup>15</sup>. Является ли снижение уровня ФХIII в плазме во время беременности следствием пониженной продукции ФХIII-А, повышенной утилизации или деструкции либо просто разведением в увеличивающемся объеме плазмы, неясно. Было обнаружено, что в когорте женщин без дефицита ФХIII, с наличием в анамнезе двух спонтанных аборт и более в I триместре уровень ФХIII в плазме не является предиктором последующей потери беременности<sup>16</sup>. В одном из исследований было обнаружено, что замена участка, кодирующего тирозин, кодирующим фенилаланином в положении 204 в экзоне 5 гена ФХIII-А более распространена у женщин, имеющих в анамнезе три спонтанных аборта и более<sup>17</sup>. Вариант ФХIII с фенилаланином в положении 204 сочетается с низкой специфической активностью. Однако в последующих исследованиях эта связь не была подтверждена. В недавнем исследовании проводилось определение уровней антигенов ФХIII-А и ФХIII-В у 264 женщин с двумя следующими друг за другом потерями беременности и более неясной этиологии на сроке до 21-й недели либо одним прерыванием беременности на более позднем сроке<sup>18</sup>. Контрольная группа включала 264 женщины с отсутствием в анамнезе потерь беременности и рождением как минимум одного живого ребенка. В целом никаких различий в уровнях ФХIII-А и ФХIII-В между основной и контрольной группами не выявлено. Таким образом, в этом исследовании **связи между уровнем ФХIII и потерей беременности не выявлено**. Результаты этих исследований позволяют предположить, что ПНБ в общей популяции не сочетается со снижением уровня ФХIII в плазме. В настоящее время активно изучается вопрос, способно ли локальное уменьшение уровня ФХIII-А или нарушение функции ФХIII в плаценте приводить к повышению риска спонтанного аборта.

## ДЕФИЦИТ ФИБРИНОГЕНА

Фибриноген, значимый гликопротеин крови, является димером, состоящим из трех полипептидных цепей: А- $\alpha$ , В- $\beta$  и  $\gamma$ . Они синтезируются в паренхиматозных клетках печени и имеют период полужизни 3–4,5 дня<sup>19</sup>. Тромбин расщепляет фибриноген до мономеров фибрина, которые затем полимеризуются и стабилизируются за счет ФХIII. Фибрин (фибриноген) является мишенью для фибринолитических факторов, которые растворяют избыточный фибрин, поддерживая проходимость и целостность сосудов. Фибриноген также является первичной связывающей молекулой, формирующей мостики между активированными тромбоцитами с помощью гликопротеинов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub><sup>20</sup>.

Существуют три взаимоперекрывающие друг друга наследственные аномалии, связанные с фибриногеном: афибриногенемия, дисфибриногенемия и гипофибриногенемия, которые могут сопровождаться ПНБ. Афибриногенемия — дефект секреции или высвобождения фибриногена

в печени, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, клинически проявляющийся геморрагическим диатезом, нарушением заживления ран и ПНБ. Сходная форма этого нарушения — гипофибриногенемия. Наследственная дисфибриногенемия характеризуется синтезом структурно или функционально патологического фибриногена.

По данным Бреннера (*Brenner*)<sup>21</sup>, женщины с дисфибриногенемией предрасположены к развитию спонтанных аборт. Из 64 беременных с дисфибриногенемией у 25 (39%) беременность окончилась спонтанным аборт. Механизмы, которые объясняют связь дисфибриногенемии с тенденцией к формированию тромбозов, описал Мосессон (*Mosesson*)<sup>22</sup>.

Женщины<sup>23</sup> с гипофибриногенемией и мыши<sup>24</sup> с экспериментальной афибриногенемией имеют сходные особенности, которые проявляются склонностью к кровотечениям, приводят к потере беременности и плохому заживлению ран. Согласно данным, полученным на моделях мышей, отсутствие или значительное снижение уровня фибриногена у матери приводит к разрыву ее сосудов, оказывая влияние на инфильтрацию трофобласта эмбриона, и к кровотечению и последующему спонтанному аборт.

Фактор свертывания крови VIII (Криопреципитат\*), свежемороженая плазма и концентрат фибриногена являются коммерчески доступными источниками фибриногена. У пациенток с потерей беременности в анамнезе во время беременности возможна заместительная терапия<sup>25</sup>. Было высказано предположение, что минимальный уровень фибриногена, необходимый для поддержания нормального развития беременности, составляет около 60 мг/100 мл<sup>26</sup>. Инфузия фактора свертывания крови VIII (Криопреципитата\*) в дозе 0,2 контейнера/кг массы тела (около 250 мг в контейнере) повышает концентрации фибриногена на 100 мг/дл. Поскольку период полужизни фибриногена составляет около 4 дней, инфузий фактора свертывания крови VIII (Криопреципитата\*) 2 раза в неделю на протяжении всего периода беременности должно быть достаточно для поддержания уровня фибриногена >60 мг/дл и предупреждения ее потери.

Преимущества заместительной терапии следует сопоставить с риском возникновения тромбозов. Описано возникновение катастрофических тромбозов при заместительной терапии фибриногеном у пациенток с афибриногенемией и дисфибриногенемией<sup>27</sup>. Профилактическое введение гепарина или НМГ защищает этих пациенток до и после родов<sup>28</sup>.

## ТРОМБОФИЛИИ

Наследственные тромбофилии вызывают тенденцию к повышению образования венозных тромбозов и включают целый ряд состояний, таких как дефицит антитромбина, протеинов С и S, мутацию Лейдена, мутацию гена протромбина (ФII) *G20210A*, гомозиготную мутацию *MTHFR C677T* и увеличение уровня фактора VIII. Существуют также различные приобретенные гиперкоагуляционные состояния, наиболее распространенное из них — АФС, который обсуждался выше. Протеины С и S и антитромбин являются физиологическими антикоагулянтами. Их дефицит встречается редко<sup>29</sup>. Мутация фактора V Лейдена — наиболее частая причина наследственной тромбофилии. Она приводит к замене аденина гуанином в нуклеотиде 1691 гена фактора V (*G1691A*), что проявляется в замене аргинина в остатке 506 протеина факто-

ра V глутамином (Arg506Gln). Полученный протеин называется «фактор V Лейдена». Эта мутация замедляет протеолитическую инактивацию фактора V активированным протеином C (это состояние называется резистентностью к активированному протеину C), что, в свою очередь, приводит к увеличению продукции тромбина. При мутации *G20210A* гена протромбина аденин замещается гуанином в 3'-нетранслируемой части гена протромбина. Эта мутация приводит к более эффективному процессингу мРНК гена протромбина, что, в свою очередь, сопровождается увеличением уровня протромбина и продукции тромбина. Мутации фактора V Лейдена и *G20210A* в гене протромбина являются наиболее распространенными среди здоровых европеоидов (частота — 5 и 1,5% соответственно), однако редко встречается у жителей Азии и Африки. Гомозиготность по MTHFR (C677T) может приводить к гипергомоцистеинемии, преимущественно в том случае, когда снижаются запасы фолатов, что вызывает предрасположенность к развитию тромбозов. Механизм этого состояния является многофакторным.

### ТРОМБОЗ СОСУДОВ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ

Доказательства участия тромботических процессов в патогенезе потери беременности опираются на три основных фактора: выявление тромбоза сосудов децидуальной оболочки, повышенную частоту тромбофилии при ПНБ и высокую частоту потерь беременности при тромбофилии. Тромбофилия может быть причиной микроэмболии плаценты, что приводит к спонтанному прерыванию беременности, гибели плода и неблагоприятным исходам беременности<sup>30</sup>. Было проведено сравнение результатов исследования плаценты у пациенток с тяжелыми осложнениями беременности при наличии и отсутствии тромбофилии. Результаты исследований по большей части не совпали. К тяжелым осложнениям беременности были отнесены многочисленные состояния, такие как гибель плода, преэклампсия, преждевременные роды, ЗРП или мертворождение. При гистопатологическом исследовании были выявлены нарушения, связанные с сосудистой гипоперфузией. Эти нарушения включали отложения фибриноида в околоворсинчатом пространстве, субхориальные фибриноидные бляшки, тромбоз субхориальных сосудов, тромбоз базальных отделов межворсинчатого пространства, межворсинчатые лакуны, ретроплацентарные гематомы, инфаркты материнской поверхности хориальных ворсин и синцитиальные узлы. Во многих статьях описывается увеличение частоты нарушений со стороны плаценты при врожденной тромбофилии<sup>30,31</sup>. Однако перечисленные выше изменения являются общими для указанных выше акушерских осложнений независимо от наличия тромбофилии. В связи с этим в исследовании, проведенном Моусом (*Mousa*) и Альфиревиком (*Alfirevic*)<sup>32</sup>, эти результаты подтверждены не были, однако была обнаружена высокая распространенность инфарктов плаценты (50%) и тромбозов у женщин и с тромбофилией, и без нее. Существует небольшое количество исследований, которые описывают тромбоз сосудов матери как таковой, что затрудняет подтверждение его роли в качестве механизма, приводящего к формированию указанных патологических изменений. При тщательном поиске в литературе не найдено публикации о нарушениях со стороны плаценты при ПНБ.

При генетическом полиморфизме генов тромбофилии у родителей вероятность передачи нарушений плоду составляет 50%, и такие нарушения потенциально могут влиять на функцию трофобласта. Ариас (*Arias*) и соавт.<sup>33</sup>

оценили 13 плацент женщин с преэклампсией, преждевременными родами, ЗРП или мертворождением. Десять из 13 женщин (77%) имели тромбофилии, включая АФС, дефицит протеинов С, S и антитромбина, резистентность к активированному протеину С и мутацию фактора V Лейдена. Фетальная тромботическая васкулопатия гистологически характеризуется тромбозом стволых артерий, который может включать окклюзионный или пристеночный склеротический/асептический тромбоз терминальных ворсин, геморрагический эндovasкулит и воспалительные повреждения сосудов<sup>34</sup>. Важно отметить, что эти гистологические изменения происходят на фетальной, а не на материнской части плаценты. Тот факт, что никаких специфических повреждений плаценты при тромбофилии не обнаружено, может иметь несколько объяснений. Так, могут существовать и другие виды тромбофилии, еще не известные на сегодняшний день, которые могли бы объяснить высокую частоту нарушений со стороны плаценты, или же поражения могут быть следствием воспалительных изменений в плаценте, связанных с основной аномалией, а не тромбофилией. Даже при АФС наличие тромбоза в сосудах децидуальной оболочки убедительно продемонстрировать не удалось. После лечения моноклональными АФА при анализе окрашенных срезов плаценты было выявлено, что наибольшая реактивность характерна для цитотрофобласта. Это позволяет предположить, что трофобласт может непосредственно повреждаться механизмами, не связанными с тромбозом<sup>35</sup>. Как и при наследственных тромбофилиях, эти гистологические изменения локализовались на плодовой, а не на материнской стороне плаценты. Можно предположить, что наиболее вероятными факторами, влияющими на исход беременности, являются мембранные рецепторы, связанные с поверхностью клетки, а не растворимые субстанции (такие как тромбофилические факторы)<sup>36</sup>.

Спиральные артерии подвергаются ремоделированию под влиянием гормонов беременности и трофобласта в маточно-плацентарных артериях ближе к концу I триместра беременности. В маточно-плацентарных артериях просвет больше, а медиа замещается эндovasкулярными клетками трофобласта. Наследственные тромбофилии predisполагают к возникновению венозных тромбозов, однако predisположенности к развитию артериальных тромбозов не обнаружено. Тем не менее даже при наличии тромбоза маточно-плацентарных артерий нельзя быть уверенным, что тромбоз в I триместре беременности возникает и в спиральных артериях, которые выстланы эндотелием, а не эндovasкулярным трофобластом. Вполне вероятно, что спонтанные аборт в I триместре беременности могут быть связаны с нарушением механизмов, регулирующих имплантацию, хромосомными или другими аномалиями эмбриона, тогда как потери плода во II триместре беременности, скорее, являются следствием тромбоза сосудов плаценты. Тем не менее ни в одном исследовании оценка плаценты при потере плода в I триместре, сравнение с признаками, обнаруженными при потере беременности во II триместре, а также сопоставление состояния плаценты при потере беременности, обусловленной генетическими факторами, с потерями беременности при нормальном кариотипе не проводились. Вероятность передачи генетического полиморфизма генов тромбофилии у родителей к потомству составляет 50%, что может влиять на функцию трофобласта. Таким образом, для определения истинного риска неблагоприятного исхода беременности, связанного с генетическими тромбофилиями, необходимо проводить исследование на их наличие у плода.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Если рассматривать потерю беременности как однородное состояние, а не разбивать ее на подгруппы, распространенность тромбофилии окажется более высокой<sup>37</sup>. Бреннер (*Brenner*) и соавт.<sup>38</sup> обследовали женщин с тремя потерями беременности и более в I триместре, двумя потерями и более во II триместре или одной потерей и более в III триместре. Мутация фактора V Лейдена чаще выявлялась в группе с потерей беременности, а не в контрольной группе. Однако увеличения частоты мутации MTHFR или гена протромбина при потере беременности в сравнении с контрольной группой отмечено не было. У 45% женщин с потерей беременности была выявлена тромбофилия, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 22%. Рей (*Rey*) и соавт.<sup>39</sup> провели метаанализ данных 31 исследования, опубликованного в литературе. Была выявлена достоверная связь между наследственными тромбофилиями и потерей беременности. С тех пор как были опубликованы результаты этого метаанализа, появился ряд работ, оценивающих распространенность одного или нескольких видов тромбофилий в определенных группах населения. Результаты были противоречивы.

Распространенность наследственных тромбофилий также была оценена при ПНБ. Разногласия в литературных данных привели к необходимости метаанализа, чтобы определить, увеличивается ли их частота при данном состоянии. Краббендам (*Krabbendam*) и соавт.<sup>40</sup> сообщили данные метаанализа 11 исследований, касающихся связи между тромбофилиями и ПНБ. Был выявлен значительно **более высокий уровень гомоцистеина в сыворотке крови у женщин с ПНБ** в анамнезе, однако **распространенность мутаций MTHFR C667T повышена не была. Связи с уровнем антитромбина, протеинов С и S найдено также не было.** Нелен (*Nelen*) и соавт.<sup>41</sup> провели метаанализ для оценки связи между ПНБ и гипергомоцистеинемией. В целом объединенное ОШ для повышения уровня гомоцистеина составило 2,7 (1,5–5,2), для нарушения метаболизма гомоцистеина — 4,2 (2,0–8,8) и для мутаций MTHFR — 1,4 (1,0–2,0). Эти данные подтверждают, что **гипергомоцистеинемия является фактором риска рецидивирующих потерь беременности на ранних сроках.**

Логично предположить, что наследственные тромбофилии могут быть более распространенными при потере беременности во II и в III триместрах, а не при спонтанных абортах в I триместре. Существуют публикации, которые разделяют потери беременности на ранних и поздних сроках и соответствующую распространенность тромбофилии. Престон (*Preston*) и соавт.<sup>42</sup> провели исследование, в котором оценили частоту встречаемости наследственных тромбофилий и потерь плода в когорте женщин с мутацией фактора V Лейдена или дефицитом антитромбина, протеина С или протеина S. Из 843 женщин с тромбофилией у 571 возникло 1524 беременности; из 541 женщины контрольной группы у 395 наступило 1019 беременностей. Частота встречаемости спонтанных аборт (частота потери беременности до 28 нед гестации) и мертворождения (потери плода после 28 нед беременности) оценивались совместно и по отдельности. Риск потери плода был увеличен у женщин с тромбофилией (ОШ — 1,35; 95% ДИ — 1,01–1,82). ОШ был выше для мертворождения, чем для спонтанного прерывания беременности [3,6 (95% ДИ — 1,4–9,4) в сравнении с 1,27 (95% ДИ — 0,94–1,71) соответственно]. Более высокое ОШ отмечалось для мертворождений у женщин с комбинированными дефектами — 14,3 (95% ДИ — 2,4–86,0) в сравнении с ОШ 5,2 (95% ДИ —

1,5–18,1) при дефиците антитромбина; 2,3 (95% ДИ — 0,6–8,3) при дефиците протеина С; 3,3 (95% ДИ — 1,0–11,3) при дефиците протеина S и 2,0 (95% ДИ — 0,5–7,7) при мутации фактора V Лейдена. Сариг (*Sarig*) и соавт.<sup>43</sup> провели сравнение данных 145 пациенток с ПНБ с данными 145 подобранных женщин из контрольной группы. У 66% пациенток исследуемой группы был обнаружен, по крайней мере, один тромбофилический дефект в сравнении с 28% в контрольной группе. Потери беременности на поздних сроках происходили чаще у женщин с тромбофилией в сравнении с пациентками без нее. Грандоне (*Grandone*) и соавт.<sup>44</sup> исследовали частоту встречаемости мутации фактора V Лейдена у 43 женщин с двумя и более потерями беременности неустановленной этиологии и 118 пациенток контрольной группы. Мутация фактора V Лейдена встречалась чаще у пациенток с прерыванием беременности во II триместре, а при потере беременности в I триместре частота ее встречаемости не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы. Согласно данным недавнего метаанализа<sup>45</sup>, ОШ для потери беременности у женщин с мутацией фактора V Лейдена (абсолютный риск — 4,2%) было выше на 52% (ОШ — 1,52; 95% ДИ — 1,06–2,19) в сравнении с женщинами без данной мутации (абсолютный риск — 3,2%).

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

Купферминк (*Kupferminc*) и соавт.<sup>46</sup> впервые привели данные, согласно которым наследственные тромбофилии были более распространены у беременных с ЗРП, преэклампсией, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и мертворождением. В более позднем систематическом обзоре 25 исследований, проведенном Алфайревиком (*Alfirevic*) и соавт.<sup>47</sup>, эти данные были подтверждены. В исследовании по типу «случай–контроль», проведенном Грисом (*Gris*) и соавт.<sup>48</sup>, из 232 женщин с наличием в анамнезе одной потери плода и более во II и в III триместрах беременности у 21,2% пациенток основной группы и 3,9% контрольной группы имелся хотя бы один вид тромбофилии ( $p < 0,00001$ ). ОШ для сочетания мертворождения с положительными результатами выявления хотя бы одного вида тромбофилии составило 5,5 (95% ДИ — 3,4–9,0). Логистический регрессионный анализ позволил определить четыре фактора риска мертворождения: дефицит протеина S, положительный тест определения антител IgG к  $\beta_2$ -ГП1, положительный тест на выявление IgG АКЛА и мутацию фактора V Лейдена. Это позволило сделать вывод о том, что **потеря плода на поздних сроках иногда может быть следствием протромботических состояний матери, которые приводят к тромбозу сосудов плаценты.** Систематический обзор, проведенный Алфайревиком (*Alfirevic*) и соавт.<sup>47</sup>, показал, что преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты чаще сопровождается гомо- или гетерозиготной мутацией фактора V Лейдена, гетерозиготной мутацией *G20210A* и гипергомоцистеинемией. Женщины с преэклампсией/эклампсией чаще имели гетерозиготную мутацию фактора V Лейдена, гетерозиготную мутацию гена протромбина *G20210A*, гомозиготную мутацию *MTHFR*, дефицит протеину С и S или резистентность к активированному протеину С. Мертворождение чаще сопровождалось мутацией фактора V Лейдена, дефицитом протеина S и резистентностью к активированному протеину С. У женщин с ЗРП чаще выявлялись мутации *G20210A*, *MTHFR* или дефицит протеина S. Однако авторы пришли к выводу,

что «женщины с неблагоприятными исходами беременности чаще имеют положительные результаты скрининга на тромбофилии, однако исследований, опубликованных на сегодняшний день, слишком мало, чтобы адекватно оценить истинную величину этой взаимосвязи».

Инфанте-Риварде (*Infante-Rivarde*) и соавт.<sup>49</sup> первыми оспорили факт более высокой распространенности наследственных тромбофилий у пациенток с осложнениями беременности на поздних сроках. Силвер (*Silver*) и соавт.<sup>50</sup> исследовали распространенность мутации гена протромбина (*G20210A*) в мультицентровом проспективном наблюдательном когортном исследовании с участием 5188 неотобранных беременных с одним плодом. Они **не нашли связи** между мутацией гена протромбина *G20210A* и потерей беременности, преэклампсией, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты или малой для гестационного срока массой плода в проспективной когорте беременных группы низкого риска. Сходное исследование, проведенное Кьеллбергом (*Kjellberg*) и соавт.<sup>51</sup>, показало, что **носительство мутации фактора V Лейдена не влияет** на частоту развития артериальной гипертензии, индуцированной беременностью, массу тела при рождении, частоту преждевременных родов, однако увеличивает риск ВТЭ.

Разница результатов может быть связана с неоднородностью дизайна проводимых исследований, различными критериями включения, размерами выборки и исследуемыми популяциями, определениями результатов и диагностических критериев, а также различиями в распространенности различных видов тромбофилии. Тем не менее **возможно наличие связи между некоторыми видами тромбофилии и неблагоприятными исходами беременности.**

### КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Некоторые контролируемые исследования позволяют лишь обнаружить связь между тромбофилиями и потерей беременности. Для того чтобы найти причину и сделать вывод о необходимости лечения таких пациенток, необходимы когортные исследования. Огасавара (*Ogasawara*) и соавт.<sup>16</sup> сообщили, что частота последовательного возникновения спонтанных абортс у пациенток со сниженной активностью протеинов С и S и антитромбина не отличается. Карп (*Carp*) и соавт.<sup>52</sup> обнаружили сходную частоту живорождения при ПНБ у пациенток с мутацией фактора V Лейдена, мутациями *G20210A* и *MTHFR*, а также дефицитом протеинов С и S, антитромбина. Саломон (*Salomon*) и соавт.<sup>53</sup> проводили наблюдение за 191 пациенткой с тромбофилией, которая посетила клинику для УЗИ в качестве метода проспективной оценки наличия акушерских осложнений. Кровоток у плода нарушен не был.

В случае поздних акушерских осложнений Сансон (*Sanson*) и соавт.<sup>54</sup> исследовали женщин с дефицитом антитромбина, протеинов С и S. У 60 пациенток с выявленным дефицитом указанных факторов 22,3% из 188 беременностей закончились спонтанным абортс или мертворождением в сравнении с 11,4% из 202 беременностей у 69 пациенток без дефицита факторов. ОР аборта или мертворождения во время беременности у пациентки с дефицитом указанных факторов, в сравнении со здоровыми женщинами, составил 2,0 (95% ДИ — 1,2–3,3). Однако недавний метаанализ<sup>45</sup> показал противоположные данные. Роджер (*Rodger*) и соавт.<sup>45</sup> проанализировали данные 10 проспективных когортных исследований, в которых изучалась связь между мутациями фактора V Лейдена, гена протромбина (*G20210A*) и осложнениями беременности,

обусловленными нарушениями со стороны плаценты и которые соответствовали заданным ими критериям. Ни мутация фактора V Лейдена, ни мутация гена протромбина не увеличивали риск развития у женщины преэклампсии или рождения ребенка с малой для срока гестации массой.

## ЛЕЧЕНИЕ

В этой главе дана только краткая информация о вариантах лечения, при этом основное внимание уделяется дискуссии о роли этого лечения в профилактике осложнений беременности. Достаточно сказать, что есть отдельные сообщения о том, что наследственная тромбофилия является показанием к профилактике тромботических осложнений. Предполагаемые преимущества от проведения антитромботической терапии и отсутствие побочных эффектов побудили многих врачей назначать НМГ, ацетилсалициловую кислоту (Аспирин<sup>®</sup>) или их сочетание пациенткам с ПНБ и потерями беременности на поздних сроках при наличии тромбофилии. Однако роль такого лечения можно оценить только в тщательно разработанном рандомизированном исследовании, в котором эффект лечения сравнивается с таковым у пациенток без проведения терапии или при использовании плацебо. Убедительные доказательства положительного влияния НМГ по-прежнему отсутствуют в связи с тем, что такие исследования не проводились. Так, в проспективном исследовании, проведенном Грисом (*Gris*) и соавт.<sup>55</sup>, сравнивали применение эноксапарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) у пациенток с тромбофилией и потерей одной беременности в анамнезе. Эноксапарин оказался более эффективным, чем применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>). Тем не менее было обнаружено несколько методологических нарушений этого исследования. Его результаты не были подтверждены другими работами и не нашли отражения в рекомендациях Американского колледжа клинической фармакологии (АССР)<sup>56</sup>. Карп (*Carp*) и соавт.<sup>57</sup> привели данные сравнительного когортного исследования, в котором сравнивали использование эноксапарина и отсутствие лечения у пациенток с наследственной тромбофилией и ПНБ. В целом 26 из 37 беременностей у пациенток, получавших лечение (70,2%), окончились рождением живого ребенка в сравнении с 21 из 48 (43,8%) у пациенток без терапии (ОШ — 3,03; 95% ДИ — 1,12–8,36). Положительный эффект наблюдался преимущественно у пациенток с наличием в анамнезе только одного спонтанного аборта в сравнении с женщинами, которые не имели рождения живых детей в анамнезе (ОШ — 9,75; 95% ДИ — 1,59–52,48). Это положительное влияние также обнаруживалось у пациенток с неблагоприятным прогнозом по рождению живого ребенка (пятью спонтанными абортами и более), при этом указанный показатель увеличивался от 18,2 до 61,6%. Однако это исследование не было ни рандомизированным, ни слепым. В литературе описаны три рандомизированных исследования эффективности антикоагулянтов, в которых проводилось сравнение частоты рождения живого ребенка у женщин, получавших антикоагулянты при потере беременности неустановленной этиологии<sup>58–60</sup>. В двух из них<sup>58,60</sup> оценивали наследственные тромбофилии. Если суммировать результаты этих двух исследований с результатами исследования, проведенного Карпом (*Carp*) и соавт.<sup>57</sup>, отмечается статистически значимое увеличение частоты рождения живого ребенка на 21% (ОШ — 2,45; 95% ДИ — 1,24–4,85) (рис. 22.2). Однако анализ подгрупп в двух рандомизированных исследованиях имел недостаточную

статистическую мощность, чтобы оценить влияние антитромботической терапии на прогноз пациенток с тромбофилией. В исследовании ALIFE<sup>58</sup> было выявлено недостоверное увеличение частоты рождения живого ребенка в обеих группах активного лечения у женщин с наследственными тромбофилиями [ОР для рождения живого ребенка — 1,22 (95% ДИ — 0,69–2,16) для ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) и 1,31 (95% ДИ — 0,74–2,33) — для ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) в сочетании с надропарином в сравнении с плацебо], что подчеркивает необходимость срочного планирования новых рандомизированных контролируемых исследований. Это единственное имеющееся доказательство благоприятного влияния тромбопрофилактики у пациенток с наследственными тромбофилиями и ПНБ. Также отсутствуют исследования, в которых бы проводилось сравнение эффекта антикоагулянтов в лечении пациенток с поздними осложнениями беременности. Не так давно исследование ALIFE2 ([www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl), NTR 3361) начало набор пациенток для рандомизированного изучения использования НМГ в сочетании со стандартным наблюдением или только стандартного наблюдения у пациенток с наследственными формами тромбофилии и ПНБ. Оптимальная доза антикоагулянтов до сих пор не определена. В рандомизированном проспективном исследовании различий между использованием 40 и 80 мг эноксапарина (Клексан, Санофи Авенсиса, Франция) у женщин с тромбофилией и потерями беременности не обнаружено<sup>61</sup>.



Рис. 22.2. Метаанализ связи использования антикоагулянтов и частоты рождения живого ребенка при наследственных тромбофилиях

## ДРУГИЕ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Существуют другие механизмы, которые могут вызывать тромбоз или создавать условия для развития тромботических состояний у пациенток с генетической предрасположенностью.

### ЦИТОКИНЫ

Цитокины — низкомолекулярные пептиды или гликопротеины, продуцируемые лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, тучными клетками, эозинофилами и эндотелиальными клетками кровеносных сосудов. Два цитокина

связаны с инициацией коагуляции при инфекционных процессах: ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Они нарушают регуляцию экспрессии ТФ, что приводит к активации внешнего пути свертывания крови и последующей продукции тромбина. Кроме того, ИФН- $\gamma$  описывается как фактор, тормозящий резорбцию тромба<sup>62</sup>.

Дисбаланс цитокинов описан при ПНБ<sup>63</sup>, АФС<sup>64, 65</sup>, преэклампсии<sup>66</sup>, преждевременных родах<sup>67</sup> и ЗРП<sup>68</sup>. Преобладание протромботических цитокинов у генетически предрасположенных лиц может приводить к тромбозу сосудов плаценты.

## МИКРОЧАСТИЦЫ

В литературе есть данные, согласно которым характерной чертой потери беременности является апоптоз клеток плаценты<sup>69</sup>. После апоптоза и активации клеток происходит ремоделирование клеточной мембраны с выходом микрочастиц. Микрочастицы экспрессируют прокоагулянтные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин, на своей наружной поверхности. В норме эти фосфолипиды обнаруживаются на внутренней поверхности клеточной мембраны. Микрочастицы вызывают увеличение экспрессии адгезивных молекул, усиливая прокоагулянтный и/или воспалительный ответ на поверхности клеток эндотелия. Микрочастицы определяются в повышенном количестве при нормальном течении беременности, когда они постоянно поступают из трофобласта в материнский кровоток. Шетти (*Shetty*) и соавт.<sup>70</sup> проанализировали девять опубликованных статей о распространенности микрочастиц при ПНБ. В большинстве исследований обнаружено увеличение их числа. Однако не было определено, могут ли микрочастицы эндотелия вызывать потерю беременности через последующие тромботические механизмы или же она может быть следствием гибели эмбриона. Около 29–60% рецидивирующих спонтанных абортов в I триместре связаны с не совместимыми с жизнью хромосомными aberrациями, что приводит к прерыванию беременности независимо от наличия других причин невынашивания беременности, включая наличие микрочастиц. Даже при замершей беременности, обусловленной хромосомными aberrациями, трофобласт подвергается апоптозу с последующим формированием микрочастиц и тромбозом. Микрочастицы могут сами по себе привести к неблагоприятному исходу или выступать в качестве дополнительных факторов, усугубляющих уже существующее протромботическое состояние на фоне имеющейся гиперкоагуляции у беременной.

## ГОРМОНЫ И ТРОМБОЗ

Гормоны беременности, такие как эстрогены, прогестерон и ХГЧ, оказывают влияние на процессы тромбообразования. Эстрогены могут изменять концентрацию факторов свертывания крови с развитием протромботического их профиля, например, повышения содержания фактора VII<sup>71</sup> и активатора плазминогена (РАI-1)<sup>72</sup> на фоне снижения уровня антитромбина III<sup>72</sup>. У мышей сульфотрансфераза эстрогенов (фермент цитоплазмы, который катализирует сульфоконъюгацию эстрогенов) имеет критическое значение в модуляции активности эстрогенов в плаценте мышей во II триместре беременности<sup>73</sup>. Инактивация сульфотрансферазы эстрогенов вызывает локальный и системный избыток эстрогенов и увеличивает уровень ТФ, что приводит к тромбозу сосудов плаценты и потере плода. Кроме того, эстрогены могут как стимулировать, так и ингибировать продукцию ИЛ-1 и ФНО<sup>74</sup>.

Прогестерон же имеет противоположные эффекты. Он имеет протромботические свойства, заключающиеся в увеличении экспрессии ТФ<sup>75</sup>, однако также индуцирует продукцию цитокинов, таких как ИЛ-4, который повышает уровень протеина S, ингибирующего свертывание крови<sup>76</sup>.

В дополнение к эндокринной лютеотропной роли ХГЧ может также играть локальную роль в окружающей эмбрион среде полости матки. В различных клетках эндометрия и децидуальной оболочки были выявлены специфические места связывания ХГЧ. Локальная роль ХГЧ в эндометрии не выяснена. Узумцу (*Uzumcu*) и соавт.<sup>77</sup> оценили продукцию цитокинов эндометрием при стимуляции ХГЧ. Увеличение дозы ХГЧ приводило к дозозависимому увеличению уровня секреции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. При этом оба цитокина, как описывалось выше, обладают тромбогенными свойствами.

### **ПОЛИМОРФИЗМ ОДИНОЧНЫХ НУКЛЕОТИДОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Полиморфизм 455G/A гена  $\beta$ -цепи фибриногена (генотип А/А) и гомозиготность PAI-1, -675 4G/5G — полиморфизм связаны с ПНБ. Однако на самом деле эта связь очень слаба<sup>78–80</sup>.

Контроль образования тромбина весьма важен для нормального гемостаза и достигается с помощью физиологических антикоагулянтов. Одним из таких антикоагулянтов является ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) — протеин, связанный с эндотелием, который подавляет начальную фазу свертывания крови путем угнетения ТФ — фактора VIIa и комплекса фактора Ха<sup>81</sup>. К другим антикоагулянтам относится антитромбин — многофункциональный серпин (ингибитор сериновой протеазы), который ингибирует почти все активные факторы свертывания. В недавнем исследовании был проведен анализ связи полиморфизма одиночных нуклеотидов генов TFPI и антитромбина с ПНБ у 117 небеременных с тремя следующими друг за другом потерями беременности и более до 20-й недели гестации без наличия в анамнезе рождения живого ребенка. Их сравнивали с 264 здоровыми небеременными, которые имели как минимум двое родов живым ребенком без установленных потерь беременности в анамнезе<sup>83</sup>. Результаты исследования показали, что вариант антитромбин 786G>A увеличивает риск развития ПНБ, в то время как вариант TFPI T-287-C обладает протекторным действием. Для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования.

### **ТРОМБОФИЛИЯ ПЛОДА**

С учетом того что при гистологическом исследовании плаценты выявляется васкулопатия плода, а не тромбоз материнских сосудов, тромбофилия плода может быть логичным объяснением наблюдаемых патологических изменений. Баланс гемостаза в плаценте может быть определен как для материнских, так и для плодовых факторов, совместно регулирующих свертывание крови на плодово-материнской поверхности плаценты<sup>84</sup>. Человек имеет уникальное строение плаценты, при котором поверхность лакун с кровью матери выстилают слой клеток трофобласта, а не эндотелиальные клетки. Используя полногеномный анализ экспрессии, Суд (*Sood*) и соавт.<sup>36</sup> идентифицировали панель генов, которые определяют способность клеток трофобласта плода регулировать гемостаз на плодово-материнском участке плаценты. Кроме того, было показано, что трофобласт чувствителен к наличию активированных

факторов коагуляции через экспрессию рецепторов активированных протеаз. Имеется информация, что взаимодействие с этими рецепторами приводит к специфическим изменениям экспрессии генов. Таким образом, гены плода могут изменять риски, связанные с тромбофилией у матери. Кроме того, активация свертывания крови на плодово-материнской части плаценты может влиять на физиологию трофобласта и нарушать функцию плаценты при отсутствии выраженного тромбоза.

Имели место случаи гибели плода, при которых УЗИ показывало полную окклюзию кровеносных сосудов пуповины. Тем не менее нельзя сказать, вызвал ли собственно тромбоз смерть плода или эти изменения произошли посмертно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Crowther M.A., Kelton J.G. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138. P. 128–134.
2. Lorand L., Losowsky M.S., Miloszewski K.J. Human factor XIII fibrin stabilizing factor // *Prog. Thromb. Haemost.* 1980. Vol. 5. P. 245–290.
3. Muszbek L., Adany R., Mikkola H. Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I. Structure, distribution, activation, and function // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1996. Vol. 33. P. 357–421.
4. Schubring C., Grulich-Henn J., Burkhard P.A.T. et al. Fibrinolysis and factor XIII in women with spontaneous abortion // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990. Vol. 35. P. 215–221.
5. Burrows R.F., Ray J.G., Burrows E.A. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: A case presentation and review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2000. Vol. 55. P. 103–107.
6. Mosher D.F., Schad P.E., Kleinman H.K. Cross-linking of fibronectin to collagen by blood coagulation factor XIII // *J. Clin. Invest.* 1979. Vol. 64. P. 781–787.
7. Wartiovaara J., Leivo I., Virtanen I. et al. Cell surface and extracellular matrix glycoprotein fibronectin. Expression in embryogenesis and in teratocarcinoma differentiation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1978. Vol. 312. P. 132–141.
8. Koseki-Kuno S., Yamakawa M., Dickneite G. et al. Factor XIII A subunit deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages // *Blood.* 2003. Vol. 102. P. 4410–4412.
9. Kobayashi T., Asahina T., Okada Y. et al. Studies on the localization of adhesive proteins associated with the development of extravillous cytotrophoblast // *Trophoblast. Res.* 1999. Vol. 13. P. 35–53.
10. Asahina T., Kobayashi T., Okada Y. et al. Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell // *Placenta.* 2000. Vol. 21. P. 388–393.
11. Dardik R., Loscalzo J., Inbal A. Factor XIII (FXIII) and angiogenesis // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 4. P. 19–25.
12. Anwar T., Miloszewski K. Factor XIII deficiency // *Br. J. Haematol.* 1999. Vol. 107. P. 468–484.
13. Reynolds T.C., Butine M.D., Visich J.E. et al. Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of single-dose rFXIII administration // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 922–928.
14. Hayano Y., Ima N., Kasaraura T. Studies on the physiologic changes of blood coagulation factor XIII during pregnancy and their significance // *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.* 1982. Vol. 34. P. 469–477.
15. Stirling Y., Woolf L., North W.R.S. et al. Haemostasis in normal pregnancy // *Thromb. Haemost.* 1984. Vol. 52. P. 176.

16. Ogasawara M.S., Aoki K., Katano K. et al. Factor XII but not protein C, protein S, anti-thrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 916–919.
17. Anwar R., Gallivan L., Edmonds S.D. et al. Genotype/phenotype correlations for coagulation factor XIII: Specific normal polymorphisms are associated with high or low factor XIII specific activity // *Blood.* 1999. Vol. 93. P. 897–905.
18. Pasquier E., De Saint Martin I., Kohler H.P., Schroeder V. Factor XIII plasma levels in women with unexplained recurrent pregnancy loss // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. P. 723–725.
19. Galanakis D.K. Fibrinogen anomalies and disease. A clinical update // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1992. Vol. 6. P. 1171–1187.
20. Doolittle R.F. The molecular biology of fibrin // *The Molecular Basis of Blood Diseases* / eds G.S. Stamatoyannopoulos, A.W. Nienhuis, P.W. Majerus, H. Harmus. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 1994. P. 701–723.
21. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss // *Curr. Opin. Hematol.* 2000. Vol. 7. P. 290–295.
22. Mosesson M.W. Dysfibrinogenemia and thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999. Vol. 25. P. 311–319.
23. Ridgway H.J., Brennan S.O., Faed J.M. et al. Fibrinogen Otago: A major  $\alpha$  chain truncation associated with severe hypofibrinogenaemia and recurrent miscarriage // *Br. J. Haematol.* 1997. Vol. 98. P. 632–639.
24. Suh T.T., Holmback K., Jensen N. et al. Resolution of spontaneous bleeding events but failure of pregnancy in fibrinogen-deficient mice // *Genes Dev.* 1995. Vol. 9. P. 2020–2033.
25. Inamoto Y., Terao T. First report of a case of congenital afibrinogenemia with successful delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 153. P. 803–804.
26. Gilbert J., Reganon E., Vila V. et al. Congenital hypofibrinogenemia and pregnancy: Obstetric and hematological management // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1987. Vol. 24. P. 271–276.
27. MacKinnon H.H., Fekete J.F. Congenital afibrinogenemia: Vascular changes and multiple thromboses induced by fibrinogen infusions and contraceptive medication // *Can. Med. Assoc. J.* 1971. Vol. 140. P. 597–599.
28. Beck E.A. Congenital abnormalities of fibrinogen // *Clin. Haematol.* 1979. Vol. 8. P. 169–181.
29. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1222–1231.
30. Many A., Schreiber L., Rosner S. et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 98. P. 1041–1044.
31. Sedano S., Gaffney G., Mortimer G., Lyons M. et al. Activated protein C resistance (APCR) and placental fibrin deposition // *Placenta.* 2008. Vol. 29. P. 833–837.
32. Mousa H.A., Alfircvic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 1830–1833.
33. Arias F., Romero R., Joist H. et al. Thrombophilia: A mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta // *J. Matern. Fetal Med.* 1998. Vol. 7. P. 277–286.
34. Raspollini M.R., Oliva E., Roberts D.J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2007. Vol. 20. P. 113–123.
35. Lyden T.W., Vogt E., Ng A.K. et al. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast // *J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 22. P. 1–14.
36. Sood R., Kalloway S., Mast A.E. et al. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: Control of coagulation by trophoblast cells // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 3173–3180.
37. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 111.
38. Brenner B., Sarig G., Weiner Z. et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 82. P. 6–9.

39. Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 901–908.
40. Krabbendam I., Franx A., Bots M.L. et al. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: A critical appraisal of the literature // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 118. P. 143–153.
41. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74. P. 1196–1199.
42. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // *Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 913–916.
43. Sarig G., Younis J.S., Hoffman R. et al. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. P. 342–347.
44. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77. P. 822–824.
45. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* 2010. Vol. 7. Article ID e1000292. doi: 10.1371.
46. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 9–13.
47. Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002. Vol. 101. P. 6–14.
48. Gris J.C., Quere I., Monpeyroux F. et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and no thrombotic antecedent. The Nimes obstetricians and haematologists study (NOHA) // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 81. P. 891–899.
49. Infante-Rivard C., Rivard G.E., Yotov W.V. et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 19–25.
50. Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 14–20.
51. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K. et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 469.
52. Carp H.J.A., Dolitzky M., Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. P. 58–62.
53. Salomon O., Seligsohn U., Steinberg D.M. et al. The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the fetomaternal circulation and are not associated with preeclampsia or intrauterine growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 2002–2009.
54. Sanson B.J., Friederich P.W., Simioni P. et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 75. P. 387–388.
55. Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // *Blood*. 2004. Vol. 103. P. 3695–3699.
56. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (9th ed.) // *Chest*/ 2012. Vol. 2, suppl. P. E691S–E736S.

57. Carp H.J.A., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia // *J. Thromb. Hemost.* 2003. Vol. 1. P. 433–438.
58. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1586–1596.
59. Clark P., Walker I.D., Langhorne P. et al. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: A multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage // *Blood.* 2010. Vol. 115. P. 4162–4167.
60. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. P. 295–301.
61. Brenner B., Hoffman R., Carp H.J.A. et al. The Live-Enox Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 227–229.
62. Nosaka M., Ishida Y., Kimura A. et al. Absence of IFN- $\gamma$  accelerates thrombus resolution through enhanced MMP-9 and VEGF expression in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 2911–2920.
63. Carp H.J.A., Torchinsky A., Fein A. et al. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion // *J. Gynecol. Endocrinol.* 2002. Vol. 15. P. 472–483.
64. Krause I., Blank M., Levi Y. et al. Anti-idiotypic immunomodulation of experimental anti-phospholipid syndrome via effect on Th1/Th2 expression // *Clin. Exp. Immunol.* 1999. Vol. 117. P. 190–197.
65. Kowalska M.A., Rauova L., Poncz M. Role of the platelet chemokine platelet factor 4 (PF4) in hemostasis and thrombosis // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 125. P. 292–296.
66. Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Goarzelak B. et al. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 48. P. 381–386.
67. Maymon E., Ghezzi F., Edwin S.S. et al. The tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor profile in term and preterm parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 181. P. 1142–1148.
68. Hahn-Zoric M., Hagberg H., Kjellmer I. et al. Aberrations in placental cytokine mRNA related to intrauterine growth retardation // *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 51. P. 201–206.
69. Brill A., Torchinsky A., Carp H.J.A. et al. The role of apoptosis in normal and abnormal embryonic development // *J. Assist. Reprod. Genet.* 1999. Vol. 16. P. 512–519.
70. Shetty S., Patil R., Ghosh K. Role of microparticles in recurrent miscarriages and other adverse pregnancies: A review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 169. P. 123–129.
71. Meilahn E.N., Kuller L.H., Matthews K.A. et al. Hemostatic factors according to menopausal status and use of hormone replacement therapy // *Ann. Epidemiol.* 1992. Vol. 2. P. 445–455.
72. Cosman F., Baz-Hecht M., Cushman M. et al. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: A randomized-controlled study and review of the literature // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 116. P. 1–13.
73. Tong M.H., Jiang H., Liu P. et al. Spontaneous fetal loss caused by placental thrombosis in estrogen sulfotransferase-deficient mice // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 153–159.
74. Polan M.L., Daniele A., Kuo A. Gonadal steroids modulate human monocyte interleukin-1 (IL-1) activity // *Fertil. Steril.* 1988. Vol. 49. P. 964–968.
75. Schatz F., Krikun G., Caze R. et al. Progesterin-regulated expression of tissue factor in decidual cells: Implications in endometrial hemostasis, menstruation and angiogenesis // *Steroids.* 2003. Vol. 68. P. 849–860.
76. Smiley S.T., Boyer S.N., Heeb M.J. et al. Protein S is inducible by interleukin 4 in T cells and inhibits lymphoid cell procoagulant activity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 11 484–11 489.

77. Uzumcu M., Coskun S., Jaroudi K. et al. Effect of human chorionic gonadotropin on cytokine production from human endometrial cells in vitro // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 40. P. 83–88.
78. Jeddi-Tehrani M., Torabi R., Zarnani A.H. et al. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 66. P. 149–156.
79. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G. et al. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2011. Vol. 71. P. 198–201.
80. Yenicesu G.I., Cetin M., Ozdemir O. et al. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63. P. 126–136.
81. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders // *Blood.* 2008. Vol. 112. P. 19–27.
82. Segers O., van Oerle R., ten Cate H. et al. Thrombin generation as an intermediate phenotype for venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103. P. 114–122.
83. Guerra-Shinohara E.M., Bertinato J.F., Tosin Bueno C. et al. Polymorphisms in anti-thrombin and in tissue factor pathway inhibitor genes are associated with recurrent pregnancy loss // *Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 108. P. 693–700.
84. Rosing J. Mechanisms of OC related thrombosis // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 115, suppl. 1. P. 81–83.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКУ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ И ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ? — ДА**

---

Бенжамин Бреннер

### **ВВЕДЕНИЕ**

Нормальная беременность характеризуется протромботическим фенотипом, который способствует успешной имплантации и обеспечивает гемостаз в родах, однако также может служить причиной возникновения осложнений беременности. По мере прогрессирования беременности наблюдается активация продукции тромбина<sup>1</sup> наряду с увеличением прокоагулянтных факторов и снижением уровня естественных антикоагулянтов<sup>2</sup>. В модели *in vivo* в качестве причины тромбоза плаценты и ранней летальности эмбрионов у мышей рассматривались ТФ, ИПТФ, ТМ и эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРПС)<sup>3</sup>. Лечение с применением гепарина увеличивает выживаемость у ЭРПС-эмбрионов<sup>4</sup>, но не влияет на ТМ-эмбрионы<sup>5</sup>.

Рецидивирующие спонтанные аборт, потеря беременности на поздних сроках, ЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и преэклампсия — наиболее распространенные нарушения гестации, зачастую имеющие сходные патофизиологические особенности. В целом эти нарушения осложняют течение 10–20% беременностей и могут серьезно влиять на исходы для матери и плода. ПНБ представляет собой проблему здравоохранения, которая затрагивает 1–5% женщин репродуктивного возраста и может иметь серьезное эмоциональное, социальное и экономическое значение. Система гемостаза играет важную роль в развитии этого патологического процесса. Например, у пациенток с преэклампсией и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, а также в плаценте женщин с гибелью плода наблюдаются активация коагуляции и отложение фибрина в мелких сосудах.

### **ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА**

По данным некоторых когортных исследований и исследований по типу «случай–контроль», возникло предположение о возможной связи между наследственной тромбофилией и ПНБ<sup>6–8</sup>. Тромбофилические факторы риска встречаются достаточно часто и могут наблюдаться у 15–25% женщин

европеоидной расы. Учитывая, что беременность представляет собой состояние приобретенной гиперкоагуляции, у женщин со скрытыми тромбофилиями при беременности впервые могут проявиться сосудистые осложнения<sup>9</sup>. При некоторых метаанализах были обнаружены данные, свидетельствующие в поддержку связи между потерей беременности и мутацией фактора V Лейдена у матери, а также генотипом *G20210A* фактора II\*<sup>10–12</sup>. В NOHA-1, крупном исследовании по типу «случай—контроль» с тщательно разработанным дизайном, включившем около 32 700 женщин, 18% которых имели потерю первой беременности, при мультивариантном анализе были обнаружены данные, которые показали наличие связи между необъяснимой потерей первой беременности после 10 нед и двумя тромбофилическими факторами риска (ОШ — 3,46 и 2,60 соответственно)<sup>13</sup>.

Аналогичным образом при преэклампсии была обнаружена связь с мутацией фактора V Лейдена или протромбина гомозиготным генотипом MTHFR 677T со средним ОШ около 2,0<sup>14</sup>. В Финляндии было проведено крупное исследование, в котором проводилось изучение данных 100 000 последовательно отобранных беременных. Было обнаружено, что у пациенток с мутацией фактора V Лейдена риск преждевременных родов был в 3 раза выше, чем в общей популяции, но это не относилось к женщинам с полиморфизмом генов протромбина<sup>15</sup>. Аналогичное исследование по типу «случай—контроль» было проведено в Дании. Оно показало, что наличие мутации фактора V Лейдена повышало риск поздних осложнений беременности<sup>16</sup>.

Наконец, метаанализ данных проспективных когортных исследований показал, что вероятность потери беременности у женщин с мутацией фактора V Лейдена выше почти на 50%. Примечательно, что даже этому метаанализу не хватило статистической мощности, чтобы определить степень риска для женщин с мутацией гена протромбина<sup>17</sup>. Таким образом, из современных представлений следует, что, **хотя тромбофилия и не является основной причиной осложнений беременности, она все же может вносить свой вклад в риск потери беременности.**

У женщин с АФС часто обнаруживаются ПНБ и/или осложнения беременности на поздних сроках. Была найдена умеренная взаимосвязь между осложнениями беременности и наличием тромбофилических факторов риска<sup>17,18</sup>. С клинической точки зрения для предупреждения потерь беременности на поздних сроках эффективным может быть назначение антикоагулянтов<sup>18</sup>.

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

С тех пор как в клинических исследованиях была показана потенциальная эффективность НМГ в профилактике этого состояния, особое значение в отношении перспектив лечения приобрели изучение и описание тромбофилических факторов риска<sup>19,20</sup>. *Gris и соавт.* провели проспективное рандомизированное исследование с участием 160 женщин с тромбофилией и одной потерей беременности на сроке более 10 нед в анамнезе. Они сообщили, что применение эноксапарина на протяжении всей беременности в дозе 40 мг ежедневно значительно повышает вероятность рождения живого ребенка по сравнению с применением низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирин\*) (86 и 29% соответственно). Эти различия были обнаружены у женщин с мута-

\* В то же время другие доказательные исследования такого заключения не представили (см. предыдущую главу). — *Примеч. ред.*

циями фактора V Лейдена и фактора II G20210A, а также у женщин с дефицитом протеина S. Более того, было показано, что для женщин с тромбофилией, у которых к тому же был выявлен дефицит протеина Z или наличие антител к нему, характерна более низкая вероятность рождения живого ребенка после профилактического применения эноксапарина<sup>21</sup>.

По результатам исследования LIVENOX<sup>19,20</sup> (рандомизированного контролируемого исследования с участием 160 женщин, получавших эноксапарин в дозе 40 или 80 мг/сут в качестве тромбопрофилактики), частота развития преэклампсии составила 6,7% для группы, получающей эноксапарин в суточной дозе 40 мг, и 14,3% — для группы с суточной дозой эноксапарина 80 мг. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наблюдалась с частотой 13,5 и 8,8% соответственно. Приблизительно у четверти женщин в обеих группах была отмечена ЗРП при предыдущих беременностях (22,5 и 24,2% соответственно). Вероятность рождения живого ребенка до начала исследования составляла всего 28%. Во время исследования вероятность рождения живого ребенка составила уже 84% для группы с ежедневным введением 40 мг эноксапарина и 78% — для группы, получающей 80 мг. После применения эноксапарина также отмечалось снижение частоты осложнений беременности на поздних сроках. Частота развития преэклампсии на фоне использования эноксапарина составила 3,4% при применении 40 мг и 4,4% — при введении 80 мг препарата ежедневно. Аналогично этому частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты составила соответственно 4,5 и 3,3%<sup>20</sup>.

Ввиду отсутствия эффективной альтернативы лечению и учитывая безопасность применения НМГ во время беременности<sup>22,23</sup>, некоторые акушеры-гинекологи практикуют назначение данных препаратов в целях тромбопрофилактики женщинам с ПНБ даже при отсутствии признаков тромбофилии\*.

Помимо влияния на потерю беременности, для успешной имплантации необходимо обеспечить эффективный местный гемостаз<sup>24</sup>. В то время как прокоагулянтные факторы остаются стабильными, нарушения активности пути протеина С приводят к нарушению имплантации<sup>25,26</sup>. Основываясь на потенциальном влиянии гепарина на процесс имплантации через различные механизмы<sup>27</sup>, в ряде исследований высказано предположение о возможном положительном влиянии НМГ на имплантацию<sup>28</sup>. Для обеспечения гемостаза плаценты могут быть вовлечены несколько механизмов. Прокоагулянтная природа трофобласта плаценты может отражать физиологические требования к гемостатическому контролю межворсинчатого пространства и предупреждать развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Активная экспрессия ИПТФ в плаценте начинается в конце I триместра и продолжается всю беременность<sup>29,30</sup>. Было отмечено, что гепариназа нарушает экспрессию ТФ и обеспечивает взаимодействие между ИПТФ и клетками эндотелия, что приводит к усилению коагуляционной активности поверхности клеток<sup>31</sup>. Это влияние на ИПТФ и ИПТФ-2 в трофобласте позволяет предположить потенциальное участие гепариназы в возникновении осложнений беременности<sup>32</sup>.

Недавно было выявлено, что микрочастицы, мембранные везикулы, происходящие из клеток сосудов и крови, принимают участие во взаимодействии между плацентой и организмом матери как при нормальной беременности, так и при ее осложнениях<sup>33</sup>. Их наличие связано с увеличением частоты

\* Спорность этой тактики не требует комментариев. — *Примеч. ред.*

возникновения ПНБ<sup>34,35</sup>. Возникло предположение, что гемостатический баланс, выражающийся в соотношении ТФ и ИПТФ на микрочастицах, происходящих из клеток матери и плаценты, является фактором, отражающим тромбогенность нормальной и патологической беременности<sup>36</sup>.

НМГ стимулируют экспрессию, синтез и высвобождение ИПТФ из эндотелиальных клеток. Это может привести к риску возникновения гестационных сосудистых осложнений за счет модулирования местного гемостаза на поверхности синцитиотрофобласта, нарушения апоптоза трофобласта, ангиогенеза и активации комплемента<sup>30,37</sup>. НМГ также способствуют высвобождению растворимой *fms*-подобной тирозинкиназы-1 (*sflt1*) плацентарными ворсинками в I триместре беременности. Эти эффекты проявляются во взаимодействии между гепарином и цитотрофобластом<sup>38</sup>.

Безопасность применения НМГ при беременности была показана на 2800 пациентках, получавших лечение<sup>22</sup>. Основными показаниями к назначению были профилактика ВТЭ и предупреждение потерь беременности на поздних сроках.

Частота малых кровотечений была незначительной, тромбоцитопения встречалась редко. Случаев гепарининдуцированной тромбоцитопении и клинически значимого остеопороза не выявлено.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СПОНТАННОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ**

Результаты трех недавно опубликованных рандомизированных контролируемых исследований показали, что применение антитромботических препаратов у женщин с двумя и более спонтанными абортными в анамнезе, которым не был установлен диагноз тромбофилии, неэффективно<sup>39–41</sup>. Примечательно, что в исследованиях SPIN<sup>39</sup>, ALIFE<sup>40</sup> и HABENOX<sup>41</sup> было отобрано малое количество женщин с тромбофилиями (6, 15,6 и 24,6% соответственно). Однако эти исследования были не настолько крупными, чтобы определить разницу в конкретных параметрах, таких как наследственная тромбофилия и три повторяющиеся потери беременности или более. В дополнение следует отметить, что в Италии было проведено мультицентровое наблюдательное исследование, в котором проводились оценка эффективности НМГ в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) или без нее на исход беременности у большого числа женщин с мутациями фактора V Лейдена или гена протромбина, и сравнение исходов беременности с результатами у женщин, не получавших лечение<sup>42</sup>. В то время как применение НМГ способствовало предупреждению спонтанных абортных, назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) должного эффекта не оказало.

### **АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Ряд рандомизированных контролируемых исследований был направлен на изучение роли антитромботических препаратов у женщин с осложнениями беременности, связанными с плацентой<sup>43–47</sup>, но только одно из них было посвящено изучению этого вопроса у женщин с тромбофилиями<sup>48</sup>. Большинство исследований подтвердили эффективность НМГ. В исследовании FRUIT дополнительное использование НМГ при терапии ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) привело к снижению частоты рецидивов ранней преэклампсии без влияния на общую частоту рецидивов<sup>48</sup>.

В недавно проведенном метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований было проведено сравнение двух групп профилактики рецидива осложнений беременности, связанных с нарушениями со стороны плаценты — с применением НМГ и без него. В анализ вошли данные 848 беременных, у которых при предыдущих беременностях наблюдались осложнения. Профилактическое назначение НМГ приводило к значительному снижению частоты достижения комбинированных конечных точек [преэклампсии, рождения ребенка с малой для срока гестации массой (<10-го перцентиля), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты или потери беременности на сроке >20 нед], а также осложнений беременности (19 против 43%). В результате проведенного метаанализа было сделано заключение, что НМГ могут использоваться в качестве профилактики осложнений беременности, обусловленных нарушениями со стороны плаценты, особенно тяжелых. При этом была подчеркнута необходимость дополнительных исследований. Наконец, недавний Кокрановский обзор<sup>49</sup> показал, что применение антикоагулянтов сопровождается статистически значимым снижением риска перинатальной смертности (ОР — 0,4; 95% ДИ — 0,20–0,78), преждевременных родов на сроке до 34 нед (ОР — 0,46; 95% ДИ — 0,29–0,73) и до 37 нед (ОР — 0,72; 95% ДИ — 0,58–0,90). Также отмечалось снижение вероятности рождения детей с массой ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста (ОР — 0,41; 95% ДИ — 0,27–0,61). Сравнение проводилось между группами женщин с осложнениями предыдущих беременностей, получавших и не получавших лечение. Эффективность применения НМГ может быть особенно актуальна при ПНБ, для которого характерна более высокая частота осложнений беременности (см. главу 37).

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение действия антитромботических препаратов по сравнению с плацебо (или соответствующим контролем) у женщин с тромбофилией и четко определенными осложнениями беременности со стратификацией по степени тяжести и патологическим проявлениям, таким как выраженный инфаркт плаценты.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что тромбофилии связаны с повторными потерями беременности на поздних сроках, а также с серьезными осложнениями, обусловленными нарушениями со стороны плаценты. Раннее назначение НМГ способно значительно улучшить прогноз для матери, плода и новорожденного. Тем не менее дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на подгруппах пациентов, определяемых в зависимости от патогенеза нарушений, например, для конкретных тромбофилий или гистологических изменений плаценты. В то же время **анализ оценки рисков рекомендуется проводить с учетом возраста матери, сопутствующих заболеваний, анамнеза болезни и семейного анамнеза по ВТЭ, осложнений беременности и типа тромбофилии. Беременным группы повышенного риска необходимо назначение тромбопрофилактики.**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 207. P. 135–136.

2. Szecsi P.B., Jorgensen M., Klajnbard A. et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103. P. 718–727.
3. Gu J.M., Crawley J.T., Ferrell G. et al. Disruption of the endothelial cell protein C receptor gene in mice causes placental thrombosis and early embryonic lethality // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 43 335–43 343.
4. Li W., Zheng X., Gu J.M. et al. Extraembryonic expression of EPCR is essential for embryonic viability // *Blood.* 2005. Vol. 106. P. 2716–2722.
5. Isermann B., Sood R., Pawlinski R. et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 331–337.
6. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77. P. 822–824.
7. Ridker P.M., Miletich J.P., Buring J.E. et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 128. P. 1000–1003.
8. Brenner B., Sarig G., Weiner Z. et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 82. P. 6–9.
9. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications // *Blood.* 2004. Vol. 103. P. 4003–4009.
10. Rey E., Kahn S.R., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 901–908.
11. Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.A. et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 558–563.
12. Dudding T.E., Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: A meta-analysis // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 91. P. 700–711.
13. Lissalde-Lavigne G., Fabbro-Peray P., Cochery-Nouvellon E. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: The matched case-control «NOHA first» study // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 2178–2184.
14. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review // *Br. J. Haematol.* 2006. Vol. 132. P. 171–196.
15. Hiltunen L.M., Laivuori H., Rautanen A. et al. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth — a population-based nested case-control study // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 125. P. 505–510.
16. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. P. 1320–1325.
17. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* 2010. Vol. 7. Article ID e1000292.
18. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141, N 2. Suppl. P. e691S–e736S.
19. Brenner B., Bar J., Ellis M. et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: Results from the LIVE-ENOX study // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 770–773.
20. Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 227–229.
21. Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // *Blood.* 2004. Vol. 103. P. 3695–3699.

22. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy // *Blood*. 2005. Vol. 106. P. 401–407.
23. Nelson-Piercy C., Powrie R., Borg J.Y. et al. Tinzaparin use in pregnancy: An international, retrospective study of the safety and efficacy profile // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. Vol. 159. P. 293–299.
24. Lockwood C.J., Krikun G., Rahman M. et al. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states // *Semin. Thromb. Hemost.* 2007. Vol. 33. P. 111–117.
25. Knol H.M., Kemperman R.F., Kluin-Nelemans H.C. et al. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. A systematic review // *Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 107. P. 22–29.
26. van Vliet H.A., Rodrigues S.P., Snieders M.N. et al. Sensitivity to activated protein C during the menstrual cycle in women with and without factor V Leiden // *Thromb. Res.* 2008. Vol. 121. P. 757–761.
27. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception // *Hum. Reprod. Update*. 2008. Vol. 14. P. 623–645.
28. Qublan H., Amarin Z., Dabbas M. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2008. Vol. 11. P. 246–253.
29. Edstrom C.S., Calhoun D.A., Christensen R.D. Expression of tissue factor pathway inhibitor in human fetal and placental tissues // *Early Hum. Dev.* 2000. Vol. 59. P. 77–84.
30. Aharon A., Lanir N., Drugan A. et al. TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 2355–2357.
31. Nadir Y., Brenner B., Gingis-Verlitski S. et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99. P. 133–141.
32. Nadir Y., Kenig Y., Drugan A. et al. Involvement of heparanase in vaginal and cesarean section deliveries // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126. P. 444–450.
33. Shomer E., Katzenell S., Zipori Y. et al. Microvesicles of women with gestational hypertension and preeclampsia affect human trophoblast fate and endothelial function // *Hypertension*. 2013. Vol. 62. P. 893–898.
34. Laude I., Rongieres-Bertrand C., Boyer-Neumann C. et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: A new insight // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 85. P. 18–21.
35. Carp H., Dardik R., Lubetsky A. et al. Prevalence of circulating procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage: A case-controlled study // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 191–195.
36. Aharon A., Katzenell S., Tamari T. et al. Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. P. 1047–1050.
37. Sarig G., Blumenfeld Z., Leiba R. et al. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 94. P. 980–985.
38. Drewlo S., Levytska K., Sobel M. et al. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling // *J. Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 9. P. 2486–2497.
39. Clark P., Walker I.D., Langhorne P. et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: A multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage // *Blood*. 2010. Vol. 115. P. 4162–4167.
40. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1586–1596.

41. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. P. 295–301.
42. Tormene D., Grandone E., De Stefano V. et al. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: The effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation // *Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 107. P. 477–484.
43. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // *Hypertension.* 2005. Vol. 45. P. 86–91.
44. Rey E., Garneau P., David M. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: A pilot randomized controlled trial // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. P. 58–64.
45. Gris J.C., Chauleur C., Faillie J.L. et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 104. P. 771–779.
46. Gris J.C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. P. 1053–1061.
47. Martinelli I., Ruggenenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: A prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial // *Blood.* 2012. Vol. 119. P. 3269–3275.
48. de Vries J.I., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUITRCT // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. P. 64–72.
49. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C. et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 7. CD006780.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКУ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ И ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ? — НЕТ**

---

Пелле Г. Линдквист

Привычным абортom, как правило, считается наличие трех следующих друг за другом потерь беременности и более. На его долю приходится 0,3% всех беременностей. Вероятность рождения живого ребенка после трех последовательных спонтанных абортов составляет 75%<sup>1,2</sup>. Привычные потери плода часто имеют более широкое определение и подразумевают под собой, по крайней мере, три потери плода в I триместре и/или две потери и более во II триместре. Распространенность данного состояния составляет 1–2% общей популяции беременных. К основным факторам, определяющим риск возникновения спонтанного аборта, относятся увеличение возраста матери, количество предыдущих потерь беременности, а также факт наличия или отсутствия сердцебиения плода при УЗИ<sup>2</sup>. Патогенез повторяющихся потерь плода в большинстве случаев остается неясным. В качестве возможных причин могут выступать хромосомные аномалии, тромбофилии, нарушения функции щитовидной железы, наличие микрочастиц и активация системы комплемента<sup>3</sup>.

Лечение ПНБ с помощью НМГ в целом основано на предполагаемой взаимосвязи между тромбофилическими нарушениями и привычной потерей плода. Эта связь до конца не установлена и до сих пор подлежит обсуждению. Считается, что более 90% женщин европеоидной расы, страдающих наследственной тромбофилией, являются носительницами либо мутации фактора V Лейдена (FVL), либо мутации гена протромбина *G20210A* (FII). Приведенный ниже анализ сосредоточен на изучении именно этих факторов, распространенность которых в европейской популяции колеблется от 7 до 13%. Связи наследственной тромбофилии с потерями плода в I триместре описано не было. Эта связь не прослеживается ни в крупных когортных<sup>4,5</sup>, ни в обширных исследованиях по типу «случай—контроль»<sup>6,7</sup>. При изучении ПНБ на ранних сроках повышения риска в крупнейших исследованиях по типу «случай—контроль» не выявлено<sup>6,8</sup>. В то же время в метаанализе и систематических обзорах отмечается повышенная распространенность тромбофилий среди женщин, имеющих в анамнезе спонтанные аборты<sup>9,10</sup>.

Метаанализ не должен использовать для анализа данные, полученные из ретроспективных неконтролируемых исследований с недостаточной мощностью, в которых были выявлены несколько типов систематических ошибок. В приведенных обзорах крупных исследований выявить не удалось. Кроме того, выводы, сделанные в исследованиях по типу «случай—контроль», имеют тенденцию к переоценке степени риска по сравнению с когортными исследованиями. Что же касается потерь плода во II (или на сроке >10-й недели гестации) или в III триместрах, там действительно прослеживается возрастание риска<sup>7,11,12</sup>.

Мутация фактора V Лейдена, как и мутация гена фактора II, представляет собой изменения единичного гена, впервые появившиеся еще 25 000 лет назад<sup>13</sup>. Выраженная связь между этими тромбофилиями и потерями плода могла бы оказать существенное влияние на соответствующий генофонд. Вместо этого число носительниц мутаций V фактора возросло от одного человека 25 000 лет назад до 50 млн носительниц среди европеоидной расы в настоящее время<sup>14</sup>. Таким образом, с эволюционной точки зрения маловероятно, чтобы эти тромбофилии смогли послужить причиной значительного увеличения риска потерь плода в общей популяции. Однако это не исключает возможности этой связи в малых подгруппах, т.е. потерь плода или ПНБ во II или в III триместрах. Таким образом, более вероятно наличие причинно-следственной связи между потерей плода и редкими мутациями, такими как дефицит антитромбина, протеиноз С и S, чем с мутациями фактора V Лейдена и II фактора свертывания<sup>12</sup>.

Проведено несколько исследований методов лечения, опубликованных с использованием дизайна «до и после»<sup>15,16</sup>. Этот дизайн не включал контрольную группу, и результаты учитывались на основе феномена «регрессия к среднему»<sup>17,18</sup>. В связи с этим дизайн такого типа рассчитан на группу женщин с высокой частотой повторяющихся потерь плода и имеющих низкий уровень влияния на следующую беременность естественных факторов, не зависящих от медикаментозного воздействия. Таким образом, из полученных результатов никаких выводов сделать нельзя. Из нашего проспективного когортного исследования связи мутации фактора V Лейдена и осложнений беременности<sup>5</sup> мы отобрали данные о величине регрессии к среднему (см. данные из табл. 24.1)<sup>19</sup>. У женщин с привычной потерей плода, которые не получали лечения, наблюдался аналогичный исход беременности, который имел место у беременных, получавших эноксапарин<sup>15,16</sup>. Кроме того, носительницы мутации фактора V Лейдена с предшествующей потерей плода, не получавшие лечение, имели такие же исходы беременности, что и в подгруппе носительниц мутации фактора V Лейдена, у которых отмечалась одна потеря плода в анамнезе и которые получали лечение эноксапарином (табл. 24.1)<sup>19,20</sup>. Учитывая, что назначение ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) в низких дозах не показало эффективности у женщин с ПНБ на фоне наследственной тромбофилии, сравнение необходимо проводить с группой, не получавшей лечение или получавшей плацебо, а не с теми, кто получал низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>)<sup>19,21</sup>. Недавно были опубликованы два рандомизированных контролируемых исследования тромбопрофилактики при ПНБ<sup>21,22</sup>. Они не ставили перед собой цель сравнить наследственные тромбофилии, однако данные все равно были получены. Из этих данных следует, что положительный ответ при тестировании на выявление наследственной тромбофилии был

получен у 13 и 16% женщин, что оказалось выше ожидаемого уровня. Тем не менее никакой разницы в частоте рождения живого ребенка между группами не отмечено.

Таблица 24.1

**Исходы беременности в различных подгруппах женщин с потерей плода в анамнезе**

Варианты исхода	Частота рождения живого ребенка ранее, %	Частота рождения живого ребенка в настоящее время, %
<i>Привычная потеря плода</i>		
Эноксапарин по 40 или 80 мг ( $n=50$ ) ( <i>Brenner et al., 2000</i> <sup>15</sup> )*	20	75
Эноксапарин по 40 мг ( $n=589$ ) ( <i>Brenner et al., 2005</i> <sup>16</sup> )*	28	84
Эноксапарин по 80 мг ( $n=591$ ) ( <i>Brenner et al., 2005</i> <sup>16</sup> )*	28	78
Отсутствие лечения ( $n=537$ ) ( <i>Lindqvist, Merlo, 2006</i> <sup>17</sup> )**	28	89
<i>Потеря плода во II триместре</i>		
Одна в анамнезе ( $n=543$ ). Отсутствие лечения ( <i>Lindqvist, Merlo, 2006</i> <sup>17</sup> )	49	98
Более двух в анамнезе ( $n=510$ ). Отсутствие лечения ( <i>Lindqvist, Merlo, 2006</i> <sup>17</sup> ) Нерожавшие женщины, носительницы мутации фактора V Лейдена, с одной потерей плода в анамнезе	30	80
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирин*) ( $n=536$ ) ( <i>Gris et al., 2004</i> <sup>20</sup> )	0	29
Эноксапарин по 40 мг ( $n=536$ ) ( <i>Gris et al., 2004</i> <sup>20</sup> )	0	94
Отсутствие лечения ( $n=520$ ) ( <i>Lindqvist, Merlo, 2006</i> <sup>17</sup> )***	0	95
Отсутствие лечения ( $n=552$ ) ( <i>Lindqvist, Merlo, 2006</i> <sup>17</sup> )****	40	98

**Примечание.** Рецидивирующая потеря плода: более трех потерь беременности в I триместре и/или более двух потерь плода во II триместре.

\* Включая и/или более одного мертворождения.

\*\* Включая женщин с тромбофилиями и без них.

\*\*\* Нерожавшие носительницы мутации фактора V Лейдена как минимум с одной потерей плода в анамнезе.

\*\*\*\* Носительницы мутации фактора V Лейдена как минимум с одной потерей плода в анамнезе.

Что касается ПНБ в I триместре, данных о повышенной распространенности тромбофилии, на которых могло бы быть основано назначение НМГ в этой группе, нет. Кроме того, в будущих исследованиях необходимо

учитывать высокую распространенность нарушений кариотипа у эмбриона (25–57%) при потерях беременности на ранних сроках<sup>23</sup>.

Если говорить о привычном невынашивании плода во II и в III триместрах, здесь прослеживается незначительное увеличение распространенности тромбофилий. Однако из-за отсутствия исследований, специально проведенных для решения данного вопроса, у нас нет достаточного количества доказательств, на основании которых мы бы могли рекомендовать применение НМГ для лечения тромбофилии как причины ПНБ. Таким образом, применение антикоагулянтной профилактики для предупреждения привычных потерь плода на поздних сроках беременности следует считать экспериментальным методом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Warburton D., Fraser F.C. On the probability that a woman who has had a spontaneous abortion will abort in subsequent pregnancies // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1961. Vol. 68. P. 784–788.
2. Brigham S.A., Conlon C., Farquharson R.G. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2868–2871.
3. Carp H., Dardik R., Lubetsky A. et al. Prevalence of circulating procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage: A case-controlled study // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 191–195.
4. Roque H., Paidas M.J., Funai E.F. et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 91. P. 290–295.
5. Lindqvist P.G., Svensson P.J., Marsaal K. et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 81. P. 532–537.
6. Rai R., Shlebak A., Cohen H. et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 961–965.
7. Lissalde-Lavigne G., Fabbro-Peray P., Cochery-Nouvellon E. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: The matched case-control «NOHA first» study // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 2178–2184.
8. Carp H., Salomon O., Seidman D. et al. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 1633–1637.
9. Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.A. et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 558–563.
10. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review // *Br. J. Haematol.* 2006. Vol. 132. P. 171–196.
11. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* 2010. Vol. 7. Article ID e1000292.
12. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // *Lancet.* 1996. Vol. 348. P. 913–916.
13. Zivelin A., Mor-Cohen R., Kovalsky V. et al. Prothrombin 20210G>A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 4666–4668.
14. Lindqvist P.G., Zöller B., Dahlbäck B. Improved hemoglobin status and reduced

- menstrual blood loss among female carriers of activated protein C resistance (FV Leiden). An evolutionary advantage? // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. P. 1122–1123.
15. Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z. et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 83. P. 693–697.
  16. Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 227–229.
  17. Lindqvist P.G., Merlo J. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss: Is it based on solid evidence? // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 221–223.
  18. Regression toward the mean. December 21, 2005. URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Regression\\_toward\\_the\\_mean](http://en.wikipedia.org/wiki/Regression_toward_the_mean).
  19. Lindqvist P.G., Merlo J. The natural course of women with recurrent fetal loss // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 896–897.
  20. Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // *Blood*. 2004. Vol. 103. P. 3695–3699.
  21. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. P. 295–301.
  22. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1586–1596.
  23. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 2297–2303.

## **МОЖЕТ ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ?**

---

Говард Дж.А. Карп

Связь между наследственными тромбофилическими нарушениями и невынашиванием беременности впервые была определена при изучении семьи пробандов, у которых были диагностированы ВТЭ<sup>1-3</sup>. В последующем многие исследования подтвердили взаимосвязь между наследственной тромбофилией и осложнениями беременности<sup>4-6</sup>. Предполагаемая эффективность антитромботической терапии и малое количество побочных эффектов, связанных с ее применением, привели к тому, что многие врачи стали назначать НМГ, ацетилсалициловую кислоту (Аспирин<sup>®</sup>) или комбинацию этих препаратов женщинам с ПНБ или потерей беременности неясной этиологии даже при отсутствии тромбофилии. Эта цель — уменьшить риск потери беременности у женщин с ПНБ, безусловно, похвальна. Целесообразность состояла в том, что применение ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) могло воздействовать на тромбофилию, еще не диагностированную на момент начала лечения, а также в том, что и ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>), и гепарин, кроме антикоагулянтного, также оказывают противовоспалительное действие. Существует несколько вариантов тромбофилий, которые обычно не оцениваются в клинических условиях. К ним относятся, в частности, эндотелиальные микрочастицы и протеин Z. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) избирательно и необратимо ацетирует гидроксильную группу остатка серина в циклооксигеназе, что приводит к ингибированию циклооксигеназы<sup>7</sup>. Кроме того, есть данные о роли ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) и других антикоагулянтных агентов в подавлении провоспалительного действия цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 при ишемическом инсульте<sup>8</sup>. ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку тромбина<sup>9,10</sup>, ИЛ-8 вызывает накопление полиморфных клеток<sup>11</sup>. Эти клетки взаимодействуют с фибрином и поврежденной тканью с формированием сгустков. Помимо этого, ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) способна стимулировать образование ИЛ-3 *in vitro*<sup>12</sup>. Таким образом, ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>) также может оказывать влияние на цитокинопосредованный тромбоз. Неоднократно сообщалось, что сохранение беременности зависит от сдвига соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону последних<sup>13</sup>.

Гепарины также обладают противовоспалительным действием. Гепарин повышает уровень сывороточного белка, связывающего ФНО, обеспечивая

защиту от неблагоприятного его воздействия на организм<sup>14</sup>. НМГ подавляют выработку ФНО- $\alpha$ <sup>15</sup>.

Тромбоз приводит к воспалительной реакции в венозной стенке. Совместное действие гепарина и НМГ ограничивает противовоспалительную реакцию<sup>16</sup>, в том числе выход нейтрофилов из сосудистого русла и снижение проницаемости венозной стенки. Кроме того, гепарин оказывает прямое воздействие на трофобласт. Есть данные, что он восстанавливает инвазивные свойства трофобласта при АФС<sup>17</sup> и повышает выработку плацентой ХГЧ.

В то же время доказательств эффективности применения ацетилсалициловой кислоты (Аспирина $\blacklozenge$ ) или НМГ, полученных в исследованиях с адекватным дизайном, все еще нет. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин $\blacklozenge$ ) и НМГ ниже рассмотрены по отдельности.

## АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН $\blacklozenge$ )

Если не учитывать АФС, существует только одно рандомизированное исследование роли ацетилсалициловой кислоты (Аспирина $\blacklozenge$ ) в профилактике невынашивания беременности<sup>18</sup>. Авторы пришли к выводу, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (Аспирина $\blacklozenge$ ) неэффективны для профилактики рецидивирующих спонтанных аборт. *Rai и соавт.*<sup>19</sup> провели проспективное наблюдательное исследование, позволяющее оценить влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина $\blacklozenge$ ) (75 мг ежедневно) на увеличение частоты последующего рождения живого ребенка у женщин с необъяснимыми повторяющимися потерями беременности на ранних сроках (<13 нед гестации;  $n=805$ ) или потерями на поздних сроках беременности также неустановленной этиологии ( $n=250$ ). Не отмечалось никакой значимой разницы между частотой рождения живого ребенка у женщин, в анамнезе которых были потери беременности на ранних сроках и которые получали ацетилсалициловую кислоту (Аспирин $\blacklozenge$ ), по сравнению с теми, кто ацетилсалициловую кислоту (Аспирин $\blacklozenge$ ) не получал (ОШ — 1,24; 95% ДИ — 0,93–1,67). И наоборот, у женщин с потерями беременности на поздних сроках в анамнезе, принимавших ацетилсалициловую кислоту (Аспирин $\blacklozenge$ ), вероятность рождения живого ребенка была значительно выше по сравнению с теми, кто ацетилсалициловую кислоту (Аспирин $\blacklozenge$ ) не принимал (ОШ — 1,88; 95% ДИ — 1,04–3,37). Авторы пришли к выводу, что эмпирическое назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирина $\blacklozenge$ ) у женщин с необъяснимыми потерями беременности на ранних сроках является необоснованным. В табл. 25.1 представлен ряд литературных данных, отражающих влияние терапии ацетилсалициловой кислотой (Аспирином $\blacklozenge$ ). Ни в одном исследовании не было получено статистически значимого эффекта.

## ГЕПАРИНЫ

По данным рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Бэдавеем (*Badawey*) и соавт.<sup>20</sup>, возникло предположение, что гепарины могут увеличивать частоту рождения живого ребенка у женщин с ПНБ невыясненной этиологии. Однако с тех пор был проведен ряд дополнительных испытаний, которые были неоднородны по своей природе. Долицки (*Dolitzky*) и соавт.<sup>21</sup> сравнивали действие эноксапарина с ацетилсалициловой

Таблица 25.1

**Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>Ⓢ</sup>) при привычном невынашивании  
беременности неустановленной этиологии**

	Ацетилсалициловая кислота (Аспирин <sup>Ⓢ</sup> )	Контрольная группа	ОР (95% ДИ)
<i>Tuipala и соавт.</i> <sup>18</sup>	22/27 (81,5%)	22/27 (81,5%)	1,0 (0,78–1,29)
<i>Rai и соавт.</i> <sup>19</sup>	373/556 (67,1%)	308/449 (61,7%)	1,26 (0,92–1,64)
<i>Kaandorp и соавт.</i> <sup>23</sup>	42/82 (51,2%)	47/81 (58,0%)	0,90 (0,66–1,22)
<i>Visser и соавт.</i> <sup>27</sup> [ацетилсалициловая кислота (Аспирин <sup>Ⓢ</sup> ) и эноксапарин в сравнении с эноксапарином и плацебо]	32/48 (66,7%)	35/51 (68,3%)	0,96 (0,62–1,46)

*Примечание.* Доля детей, рожденных живыми, приведена в скобках.

кислотой (Аспирином<sup>Ⓢ</sup>) у женщин с ПНБ невыясненной этиологии, при этом наличие тромбофилий было исключено. Никакой разницы в частоте рождения живого ребенка не отмечено. В рандомизированном исследовании SPIN с участием 22 294 женщин с двумя необъяснимыми потерями беременности и более проводилось сравнение действия одновременного приема по 40 мг эноксапарина и 75 мг ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>Ⓢ</sup>) в сочетании со стандартным наблюдением с группой, в которой проводилось только стандартное наблюдение. Никакого эффекта от медицинского вмешательства не получено. В рандомизированном исследовании ALIFE принимали участие 23 364 женщины с двумя потерями беременности или более невыясненной этиологии. Они получали комбинацию: по 2850 МЕ надропарина

Таблица 25.2

**Гепарин при привычном невынашивании беременности неустановленной этиологии**

Источники	Гепарин	Контрольная группа	ОР (95% ДИ)
<i>Badawey и соавт.</i> <sup>20</sup> (эноксапарин и фолиевая кислота в сравнении только с фолиевой кислотой)	161/170 (94,7%)	151/170 (88,8%)	1,07 (1,00–1,14)
<i>Dolitzky и соавт.</i> <sup>21</sup> [эноксапарин в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (Аспирином <sup>Ⓢ</sup> )]	44/54 (81,5%)	42/50 (84,0%)	0,92 (0,58–1,46)
<i>Clark и соавт.</i> <sup>22</sup> [гепарин и ацетилсалициловая кислота (Аспирин <sup>Ⓢ</sup> ) в сравнении с наблюдением]	111/143 (77,6%)	111/140 (79,3%)	0,95 (0,73–1,25)
<i>Kaandorp и соавт.</i> <sup>23</sup> [надропарин и ацетилсалициловая кислота (Аспирин <sup>Ⓢ</sup> ) в сравнении с плацебо]	45/92 (48,9%)	47/81 (58,0%)	0,84 (0,64–1,11)
<i>Visser и соавт.</i> <sup>27</sup> [эноксапарин и плацебо в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (Аспирином <sup>Ⓢ</sup> )]	35/51 (68,2%)	34/57 (59,6%)	1,24 (0,79–1,92)

и 80 мг ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>), только ацетилсалициловую кислоту (Аспирин<sup>®</sup>) или только плацебо [в виде таблетки ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>)] до зачатия или при максимальном сроке гестации 6 нед. Различий в вероятности рождения живого ребенка между группами, получавшими разные методы лечения, не обнаружено. Результаты исследований обобщены в табл. 25.2. Ни одно испытание не подтвердило эффективность применения гепаринов. Принимая за основу обновленные доступные данные, в различных руководствах не рекомендуют использование антитромботической терапии у женщин с ПНБ невыясненной этиологии<sup>24,25</sup>. В заключение необходимо отметить, что ни одно из вышеперечисленных исследований не дало четкого и однозначного подтверждения эффективности применения НМГ в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) или без нее у женщин с ПНБ невыясненной этиологии. Эти пробелы должны быть заполнены результатами многонациональных совместных исследований<sup>26</sup>.\*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanson B.J., Friederich P.W., Simioni P. et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 3. P. 387–388.
2. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // *Lancet.* 1996. Vol. 348. P. 913–916.
3. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 9. P. 736–739.
4. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 901–908.
5. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review // *Br. J. Haematol.* 2006. Vol. 2. P. 171–196.
6. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* 2010. Vol. 6. Article ID e1000292.
7. Vane J.R., Botting R.M. The mechanism of action of aspirin // *Thromb. Res.* 2003. Vol. 110. P. 255–258.
8. Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H. et al. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents // *Curr. Neurovasc. Res.* 2007. Vol. 4. P. 31–37.
9. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 586–592.
10. Yan S.B., Helterbrand J., Hartman D.L. et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis // *Chest.* 2001. Vol. 120. P. 915–922.
11. Schraufstatter I.U., Trieu K., Zhao M. et al. IL-8-mediated cell migration in endothelial cells depends on cathepsin B activity and transactivation of the epidermal growth factor receptor // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. P. 6714–6722.
12. Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al. Aspirin-interleukin-3 interrelationships in patients with anti-phospholipid syndrome // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 80–84.
13. Carp H.J.A. Cytokines in recurrent miscarriage // *Lupus.* 2004. Vol. 13. P. 630–634.
14. Lantz M., Thysell H., Nilsson E. et al. On the binding of tumor necrosis factor (TNF) to heparin and the release in vivo of the TNF-binding protein I by heparin // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. P. 2026–2031.

\* Напоминаем, что в РФ аспирин не разрешен к применению в I триместре беременности. — *Примеч. ред.*

15. Baram D., Rashkovsky M., Hershkoviz R. et al. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: Preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation // *Clin. Exp. Immunol.* 1997. Vol. 110. P. 485–491.
16. Downing L.J., Strieter R.M., Kadell A.M. et al. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis // *J. Vasc. Surg.* 1998. Vol. 28. P. 848–854.
17. Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 2125–2131.
18. Tulppala M., Marttunen M., Soderstrom-Anttila V. et al. Low dose aspirin in the prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: Effect on prostacyclin and thromboxane A2 production // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 1567–1572.
19. Rai R., Backos M., Baxter N. et al. Recurrent miscarriage — an aspirin a day? // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 2220–2223.
20. Badawey A.M., Khiary M., Sherif L.S. et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology // *J. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 28. P. 280–284.
21. Dolitzky M., Inbal A., Segal Y. et al. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86. P. 362–366.
22. Clark P., Walker I.D., Langhorne P. et al. SPIN: The Scottish Pregnancy Intervention Study: A multicentre randomised controlled trial of low molecular weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage // *Blood.* 2010. Vol. 21. P. 4162–4167.
23. Kaandorp S.P., Goddijn M., van der Post J.A. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 17. P. 1586–1596.
24. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (9th ed.) // *Chest.* 2012. Vol. 2, suppl. P. e691S–e736S.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. 2011. P. 1–18.
26. Middeldorp S. Thrombosis in women: What are the knowledge gaps in 2013? // *J. Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 11, suppl. 1. P. 180–191.
27. Visser J., Ulander V.M., Helmerhorst F.M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomised multicentre trial // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. P. 295–301.

## **АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ МАТКИ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Даниэл С. Сейдман, Мордехай Голденберг

### **ВВЕДЕНИЕ**

Рецидивирующие потери беременности могут возникать при аномалиях развития матки, но, к сожалению, патофизиология потери плода при основных пороках развития матки изучена недостаточно. Кроме того, распространенность и влияние пороков матки на вынашивание беременности окончательно не определены<sup>1</sup>. Неизвестна даже истинная частота встречаемости врожденных аномалий матки в общей популяции. Согласно обзору имеющихся данных литературы, распространенность этого состояния колеблется от 0,2 до 10,0%<sup>2</sup>. При использовании новых методов визуализации распространенность аномалий матки в настоящее время в общей популяции составляет примерно 1%. При этом она в 3 раза выше у женщин с ПНБ или неблагоприятными репродуктивными исходами<sup>2</sup>. Ниже подробно обсуждены новые способы визуализации, появившиеся в течение последних двух десятилетий, которые могут изменить представление о распространенности пороков развития матки.

Пороки развития матки не только приводят к невынашиванию беременности, но и создают предпосылки для возникновения у женщин других репродуктивных нарушений, включая бесплодие, преждевременные роды и аномальное предлежание плода. Эти неблагоприятные исходы беременности часто возникают при наличии перегородки матки, внутриматочных синехий, полипов, миом матки, и каждая из этих аномалий подлежит хирургической коррекции. Таким образом, для выбора соответствующей тактики лечения особое значение имеет постановка точного диагноза.

В этой главе рассматриваются наиболее частые врожденные и приобретенные аномалии матки при ПНБ и обсуждаются современные варианты диагностики и лечения.

### **ДЕФЕКТЫ РАЗВИТИЯ МЮЛЛЕРОВЫХ ПРОТОНОВ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ**

Аномалии матки обычно подразделяют на врожденные и приобретенные. Классификация врожденных пороков матки во многом основывается на понимании развития мюллеровых протоков. В процессе эмбриогенеза из парных мюллеровых протоков развиваются женские половые пути. Краниальные концы мюллеровых протоков формируют маточные трубы,

а каудальные части сливаются, образуя матку, шейку матки и верхние 2/3 влагалища. Яичники и нижняя треть влагалища развиваются не из мюллеровых протоков. Мюллеровы протоки растут в каудальном направлении таким образом, что становятся окруженными складками брюшины, которые в последующем развиваются в круглую связку матки и собственные связки яичников. У эмбриона женского пола в ходе половой дифференцировки происходит дегенерация вольфовых протоков при отсутствии у плода яичек и тестостерона. Отсутствие мюллер-ингибирующей субстанции позволяет достигнуть мюллеровым протокам полной зрелости. К 9 нед гестации развивается шейка матки, а к 17 нед завершается формирование миометрия. Развитие влагалища начинается примерно на 9-й неделе беременности. Маточно-влагалищная пластина формируется между каудальными бугорками мюллеровых протоков и дорсальной стенкой урогенитального синуса. Эти клетки дегенерируют, тем самым увеличивая расстояние между маткой и урогенитальным синусом. Таким образом, верхние 2/3 влагалища образуются из мюллеровых протоков, в то время как оставшаяся часть — из урогенитального синуса. Полное формирование и дифференцировка мюллеровых протоков в сегменты репродуктивного тракта зависят от завершения следующих трех фаз развития: органогенеза, латерального и вертикального слияния и резорбции.

При нарушении органогенеза один или оба мюллеровых протока могут развиваться не полностью, в результате чего возникают такие аномалии, как агенезия матки, гипоплазия матки (двустороннее недоразвитие мюллеровых протоков) или однорогая матка (недоразвитие одного мюллерового протока). При дефектах латерального слияния нарушается процесс объединения нижних сегментов мюллеровых протоков с образованием матки, шейки матки и верхних отделов влагалища. Нарушение слияния приводит к таким аномалиям, как двурогая матка или удвоение матки. Под вертикальным слиянием подразумевают объединение развивающейся в восходящем направлении синовагинальной луковицы с нисходящим отделом маточной системы (т.е. слияние нижней трети и верхних 2/3 влагалища). При полном вертикальном слиянии формируется нормальная структура влагалища, в то время как неполное вертикальное слияние приводит к атрезии девственной плевы.

После слияния нижних отделов мюллеровых протоков еще сохраняется центральная перегородка, которая в последующем должна подвергаться резорбции, образуя единую полость матки и шейки матки. Нарушение резорбции приводит к сохранению перегородки в полости матки.

Аномалии мюллеровых протоков образуются во время внутриутробного развития, хотя этиология этих дефектов остается плохо изученной. Чаще всего используется классификация аномалий мюллеровых протоков, предложенная Американским обществом фертильности (AFS — *American Fertility Society*) (сейчас носит название ASRM), которая представлена в табл. 26.1.

### НЕПОЛНАЯ ПЕРЕГОРОДКА МАТКИ

Неполная перегородка матки считается самой распространенной аномалией матки у женщин с невынашиванием беременности<sup>4</sup> и рецидивирующими потерями беременности в I триместре<sup>5</sup>. При этом на неполную перегородку матки приходится до 70–90% значимых аномалий, обнаруживаемых у женщин из группы низкого риска с пороками развития матки<sup>6–8</sup>. В недавних исследованиях было сделано предположение, если на ранней стадии развивающейся

Таблица 26.1

**Классификация аномалий мюллеровых протоков**

- |   |
|---|
| Класс 1. Агенезия или гипоплазия матки.<br>Класс 2. Однорогая матка.<br>Класс 3. Удвоение матки.<br>Класс 4. Двурогая матка.<br>Класс 5. Перегородка матки.<br>Класс 6. Седловидная матка.<br>Класс 7. Матка после воздействия дизитилстильбэстрола |
|---|

маточной беременности случайно выявляют перегородку матки, исход беременности неблагоприятен<sup>9</sup>.

Связь между рецидивирующими потерями беременности и неполной перегородкой матки объясняется уменьшением количества соединительной ткани в относительно аваскулярной перегородке, что приводит к плохой децидуализации и плацентации. Кроме того, повышенное количество мышечной ткани в перегородке может вызывать спонтанное прерывание беременности в связи с локальными некоординированными сокращениями миометрия. Мнение, согласно которому недостаточное кровоснабжение развивающегося эмбриона приводит к потере беременности, подтверждается гистологическим исследованием перегородки, в результате которого было выявлено значительное уменьшение кровоснабжения перегородки в сравнении с другими отделами матки<sup>10, 11</sup>. Если эта теория верна, то **вероятность спонтанного аборта, связанного с имплантацией эмбриона в перегородку матки, увеличивается** по мере увеличения выраженности нарушения морфологии матки<sup>6</sup>.

Салим (*Salim*) и соавт.<sup>6</sup> показали, что степень деформации полости матки при неполной перегородке матки выше у женщин с рецидивирующими спонтанными абортами в сравнении с женщинами из группы низкого риска. Полость матки деформируется в основном за счет уменьшения длины интактного отдела матки, а не за счет увеличения длины перегородки. Большая степень деформации полости матки при рецидивирующих потерях беременности поддерживает гипотезу имплантации в перегородку матки как причины спонтанного аборта, так как вероятность имплантации в перегородку возрастает с увеличением соотношения размеров перегородки и функциональной полости матки.

**СЕДЛОВИДНАЯ МАТКА**

Седловидной маткой называется матка с глубиной вдавления в ее дне менее 1 см. AFS классифицирует седловидную матку как малую аномалию с благоприятным клиническим течением. Используя трехмерное УЗИ, Салим и соавт.<sup>6</sup> обнаружили, что распространенность седловидной матки у женщин с рецидивирующими спонтанными абортами составляет 17%, что значительно больше, чем 3,2% у женщин из группы низкого риска<sup>8</sup>. Кроме того, они показали, что деформация полости матки у женщин с рецидивирующими потерями в I триместре больше выражена при наличии неполной перегородки матки.

Диагностика седловидной матки при использовании обычных диагностических методов, таких как гистероскопия или лапароскопия, затруднена, так как диагностические критерии неоднозначны<sup>12</sup>. В результате о распространенности и клинической значимости этого нарушения известно мало. Несмотря на то что многие считают, что седловидная матка имеет небольшое

значение или вообще не влияет на репродуктивную функцию и акушерские исходы<sup>13</sup>, в некоторых исследованиях сообщается об увеличении частоты неблагоприятных клинических исходов при ее наличии. Потери беременности случаются преимущественно во II триместре беременности<sup>9, 14, 15</sup>. Джерджолет (*Gergolet*) и соавт.<sup>15</sup> провели наблюдение за женщинами с одним спонтанным абортom и более в сочетании с неполной перегородкой матки или седловидной маткой и проведенной гистероскопической метропластикой. Частота спонтанных абортов после метропластики была сравнима между группами с неполной перегородкой матки и седловидной маткой (14,0 и 11,1% соответственно). До метропластики частота спонтанных абортов была значительно выше как в группе с неполной перегородкой матки, так и в группе пациенток с седловидной маткой. На основании этого авторы сделали заключение, что седловидная матка и неполная перегородка матки имеют сходное влияние на репродуктивную функцию как до, так и после хирургической коррекции<sup>15</sup>.

### ОДНОРОГАЯ МАТКА

Однорогая матка является следствием полной или почти полной задержки развития одного из мюллеровых протоков (рис. 26.1). Если задержка развития неполная (у 90% пациенток с однорогой маткой), может определяться рудиментарный рог с функциональным эндометрием или без него. При обструкции рудиментарный рог может определяться как увеличивающееся объемное образование малого таза с односторонним болевым синдромом, вызванным возникшей гематометрой. Беременность в рудиментарном роге может возникать с частотой около 2%. Эти случаи могут быть затруднены для диагностики и иногда приводят к разрыву рудиментарного рога.

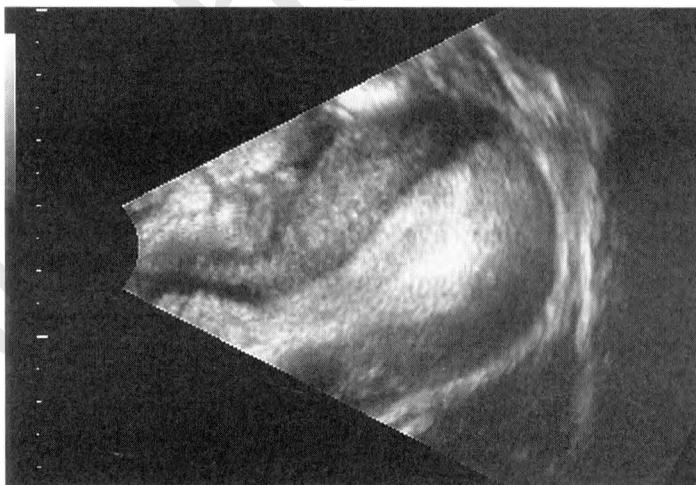


Рис. 26.1. Трехмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при однорогой матке с использованием объемного контрастного изображения в С-плоскости [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zalael*), медицинский центр ШИба, Тель-ха-Шомер, Израиль]

Распространенность однорогой матки составляет 6,3% всех видов аномалий матки. Эта аномалия может сочетаться с пороками развития мочевыводящих

путей и почек. У всех женщин с однорогой маткой необходимо предполагать наличие и других пороков развития мочевыводящих путей<sup>16</sup>. В одном исследовании однорогая матка сопровождалась наиболее неблагоприятными репродуктивными исходами<sup>17</sup>. Около 1/3 всех беременностей заканчиваются спонтанными абортами<sup>9, 18, 19</sup>. Высокая частота спонтанных абортсв связана с аномалиями васкуляризации матки и снижением мышечной массы миометрия. Частое родоразрешение путем кесарева сечения является следствием неправильного предлежания плода и аномалий сократительной деятельности матки во время родов.

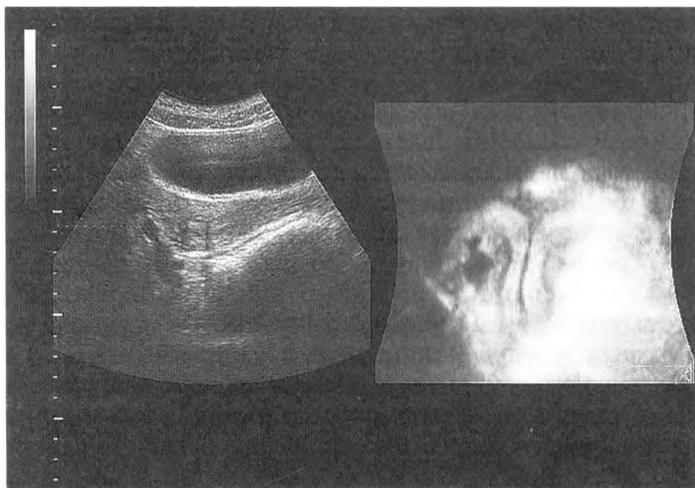
Хирургических методов коррекции однорогой матки нет. Проводят **профилактическое наложение циркулярного шва на шейку матки** для предупреждения спонтанных абортсв у пациенток с однорогой маткой, хотя четких доказательств несостоятельности шейки матки при данной аномалии нет. Несмотря на то что данные некоторых исследований указывают на эффективность наложения циркулярного шва на шейку матки, большинство врачей предпочитают использовать тщательное наблюдение с частой клинической и ультразвуковой оценкой длины шейки матки. Если рудиментарный рог матки при наличии в нем полости сопровождается клиническими проявлениями в виде дисменореи и гематометры, то рекомендована его резекция. Кроме того, эффективным методом хирургической коррекции является лапароскопическое иссечение рудиментарного рога<sup>21</sup>.

### УДВОЕНИЕ МАТКИ

Удвоение матки является следствием полного неслияния мюллеровых протоков (рис. 26.2, 26.3). В связи с этим каждый проток развивается в отдельную матку, причем каждая из них имеет меньшую ширину, чем нормальная матка, и только один рог. Обе матки могут иметь каждая свою шейку или одну общую шейку матки. В 67% случаев удвоение матки сочетается с наличием двух влагалищ, разделенных тонкой перегородкой. Удвоение матки встречается относительно редко,



Рис. 26.2. Двухмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при удвоении матки с обструкцией правого влагалища (гематокольпосом) [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zalael*), медицинский центр Шива, Тель-ха-Шомер, Израиль]



**Рис. 26.3.** Двух- и трехмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при удвоении матки (использовано объемное контрастное изображение в С-плоскости) [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zalael*), медицинский центр Шива, Тель-ха-Шомер, Израиль]

составляя 6,3% всех аномалий матки<sup>6</sup>. Обе матки не всегда нормально функционируют, частота спонтанных абортс составляет 20,9%, частота преждевременных родов — 24,4%<sup>6,22</sup>. При наблюдении в течение длительного периода времени за 49 женщинами в Финляндии с удвоением матки и продольной перегородкой влагалища обструкция половины влагалища была выявлена у девяти из них (18%). Восемь из этих девяти женщин также имели агенезию почки на стороне аномалии<sup>22</sup>. Частота кесарева сечения выше в связи с дистоцией шейки матки и неправильным положением плода. Кроме того, удвоение матки часто сочетается с поперечной перегородкой влагалища, вызывающей или не вызывающей его обструкцию. Фертильность у женщин с удвоением матки снижается незначительно. Однако при удвоении матки чаще, чем в общей популяции, возникает эндометриоз вследствие ретроградного заброса менструальной крови<sup>22</sup>.

### ДВУРОГАЯ МАТКА

Двурогая матка является следствием неполного слияния мюллеровых протоков (рис. 26.4). Центральный слой миометрия может распространяться до уровня внутреннего зева шейки матки (двурогая матка с одной шейкой) или наружного зева шейки матки (двурогая матка с двумя шейками). Последняя отличается от удвоения матки тем, что имеет место некоторая степень слияния между двумя рогами матки, а при удвоении матки два рога матки и две шейки матки разделены полностью. Кроме того, рога двурогой матки развиты не полностью. Обычно они имеют меньшие размеры, чем в случае удвоенной матки. Двурогая матка, вероятно, является наиболее распространенным видом аномалии после перегородки полости матки и седловидной матки<sup>23</sup>. Исходы репродуктивной функции напрямую коррелируют с выраженностью вдавления в области дна матки. В целом считается, что наличие двурогой матки непосредственно не вызывает бесплодия, но может быть связано с ПНБ. Возможна хирургическая коррекция двурогой матки путем метропластики.

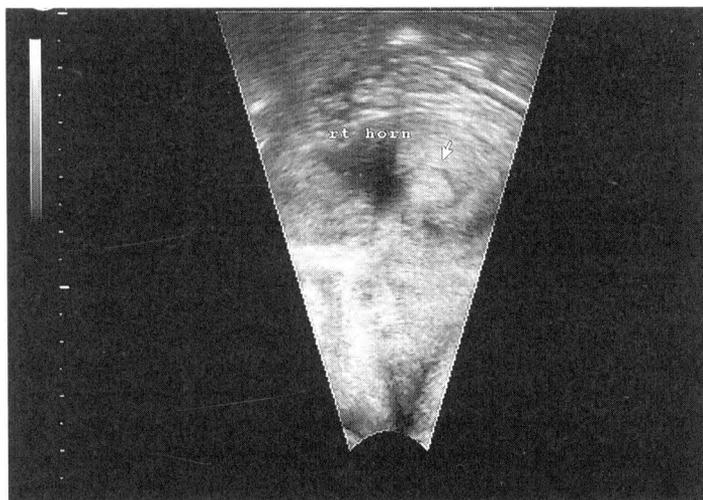


Рис. 26.4. Трехмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при двурогой матке [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zalael*), медицинский центр Шива, Тель-ха-Шомер, Израиль]

### Т-ОБРАЗНАЯ МАТКА И ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИЭТИЛСТИЛЬБЭСТРОЛА<sup>47</sup>

Диэтилстильбэстрол (ДЭСБ) — синтетический эстроген, который использовался с 1948 г. и вплоть до его запрета в 1971 г. для предупреждения потери беременности у женщин с ПНБ. При этом примерно у 2/3 эмбрионов, подвергавшихся воздействию данного препарата при внутриутробном развитии, возникали аномалии развития матки, включающие характерную маленькую, не полностью сформированную матку с Т-образной полостью и гипоплазией шейки. Частота спонтанного возникновения Т-образной матки в общей популяции неизвестна. Кроме того, около половины женщин, подверженных воздействию ДЭСБ, имели структурные дефекты шейки матки, включая не полностью сформированную шейку матки. Механизм нарушения нормального развития матки под действием ДЭСБ неизвестен. У женщин, подвергавшихся воздействию ДЭСБ, реже рождались живые доношенные дети и чаще возникали преждевременные роды, спонтанные потери беременности или внематочная беременность<sup>24</sup>. Кроме того, у них также наблюдался повышенный риск развития рака молочных желез и светлоклеточной аденокарциномы влагалища и шейки матки<sup>25</sup>.

Недавно было установлено, что молекулярные механизмы, за счет которых воздействие ДЭСБ индуцирует развитие аденоза влагалища, связаны с ингибированием BMP4/активин А-регулируемого выбора судьбы клеток влагалища путем *down*-регуляции RUNX1<sup>26</sup>. Было высказано предположение, что BMP4 и активин А, вырабатываемые мезенхимой влагалища, синергично активируют экспрессию  $\delta$ -Nr63, таким образом, решая судьбу клеток эпителия влагалища в эпителиальных клетках мюллеровых протоков путем прямого связывания протеинов SMAD на высококонсервативной 5'-последовательности  $\delta$ -Nr63<sup>26</sup>.

Голдберг (*Goldberg*) и Фальконе (*Falcone*)<sup>27</sup> в метаанализе воздействия ДЭСБ на организм обнаружили 9-кратное увеличение частоты эктопической беременности, 2-кратное увеличение частоты спонтанных аборт

и 2-кратное увеличение частоты преждевременных родов по сравнению с контрольной популяцией, сравнимой с опытной по прочим параметрам. Частота наступления беременности была сходной у женщин, подвергавшихся воздействию ДЭСБ, и женщин из контрольной группы (72 и 79% соответственно). Неблагоприятные акушерские исходы связаны не только с аномалиями развития матки, но и с антиэстрогенным эффектом на уровне эндометрия<sup>25</sup>. Клиническая значимость воздействия ДЭСБ быстро уменьшается после завершения репродуктивного периода<sup>25</sup>.

### МИОМА МАТКИ

Миома матки является наиболее частой приобретенной болезнью матки. Было показано<sup>28</sup>, что женщины, страдающие бесплодием и миомой матки, имеют более низкую частоту наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, чем женщины того же возраста без миомы. Субмукозная миома матки деформирует ее полость. Покрывающий ее эндометрий, как правило, является тонким и не способен обеспечить нормальную имплантацию. Субмукозные миомы также могут вызывать потери беременности<sup>29</sup>. Ситуация с интрамуральными и субсерозными миоматозными узлами менее ясна<sup>30</sup>. При подобной локализации имеют значение размер и количество узлов. Значительно более низкая частота имплантации и наступления беременности была обнаружена у пациенток с интрамуральной или субмукозной миомой матки при использовании ЭКО или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ) даже при отсутствии деформации полости матки<sup>28</sup>. Кроме того, частота наступления беременности в течение одного года после миомэктомии выше, чем у пар с необъяснимым бесплодием, не получавших лечение<sup>31,32</sup>. Недавнее большое ретроспективное исследование подтвердило наблюдение, что не деформирующая полость матки миома не влияет на результаты ЭКО/ИКСИ, а при наличии интрамуральных узлов размером более 2,85 см в диаметре частота родов у пациенток после ЭКО/ИКСИ значительно снижена<sup>33</sup>.

### ПОЛИПЫ

Полипы представляют собой доброкачественные гиперпластические разрастания эндометрия, которые также сочетаются с неблагоприятными исходами беременности. Считается, что полипы эндометрия и субмукозные миоматозные узлы могут действовать как инородные тела полости матки<sup>34</sup>. Также было выдвинуто предположение, что полипы эндометрия и миоматозные узлы могут вызывать хронические воспалительные изменения в миометрии, что создает неблагоприятные условия для наступления и развития беременности. В недавнем исследовании по типу «случай–контроль» были выявлены возможные молекулярные механизмы, подтверждающие клинические признаки уменьшения частоты наступления беременности при наличии полипов эндометрия<sup>35</sup>. Влияние гистероскопически выявленных полипов эндометрия на сам эндометрий оценивалось с использованием оценки экспрессии НОХА10- и НОХА11-молекулярных маркеров рецептивности эндометрия. В матке с наличием полипов эндометрия было отмечено выраженное уменьшение уровня информативной РНК НОХА10 и НОХА11, что может нарушать процесс имплантации<sup>35</sup>. Поскольку наличие полипов эндометрия сочетается с неблагоприятным прогнозом для беременности, обычно проводят полипэктомию, при условии, что других причин невынашивания беременности не обнаружено<sup>34,36</sup>.

## СИНЕХИИ ПОЛОСТИ МАТКИ

Синехии полости матки — нечастая причина рецидивирующих спонтанных аборт, однако синехии могут приводить к развитию вторичного бесплодия. Внутриматочные синехии, как правило, развиваются вследствие хирургических вмешательств, таких как выскабливание, либо являются следствием перенесенного эндометрита. Рубцы в полости матки, вероятно, могут мешать нормальной имплантации и приводить к невынашиванию беременности. Согласно недавнему систематическому обзору, **синехии полости матки встречаются у одной из пяти женщин после спонтанного аборта**<sup>37</sup>. Однако более чем у половины этих женщин спаечный процесс был выражен незначительно и имел неустановленную клиническую значимость. Авторы данного обзора определили ПНБ, расширение шейки матки и выскабливание полости матки как факторы риска образования синехий. В этой группе женщин часто выявлялись врожденные аномалии и приобретенные болезни матки, такие как полипы или миоматозные узлы. Авторы не смогли найти исследования, в которых бы устанавливалась связь между синехиями полости матки и отдаленными репродуктивными исходами после спонтанного прерывания беременности. Тем не менее они отметили, что исходы беременности были сравнимы после консервативных, медикаментозных или хирургических вмешательств<sup>37</sup>. Считается, что распространение синехий полости матки выше у пациенток с ПНБ, так как образование спаек может возникать даже после ручной вакуумной аспирации при самопроизвольных абортах на ранних сроках<sup>38</sup>.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АРХИТЕКТУРЫ МАТКИ

У пациенток с ПНБ важна визуализация при первоначальном диагностическом поиске для оценки архитектуры матки. Руководство Королевского колледжа акушерства и гинекологии (RCOG)<sup>39</sup> для обследования пациенток с ПНБ рекомендует ультразвуковое сканирование малого таза, но эти рекомендации базируются исключительно на клиническом опыте экспертов, входивших в группу по подготовке этого руководства, а не на опубликованных доказательных данных. В кросс-секционном исследовании с участием 875 женщин, имевших два следующих друг за другом спонтанных аборта и более, аномалии матки были обнаружены у 169 (19,3%) пациенток<sup>40</sup>. Было также показано, что ПНБ у пациенток, имевших в анамнезе рождение живого ребенка, реже сочеталось с аномалиями развития матки, чем у пациенток, которые ранее не рожали. Авторы сделали вывод, что их результаты подтверждают необходимость использования визуализации матки с диагностической целью после двух потерь беременности\* у женщин как с вторичным, так и с первичным ПНБ<sup>40</sup>.

С трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) обычно начинается диагностический поиск, при этом оно может быть дополнено трехмерным УЗИ. ТВУЗИ позволяет точно и быстро оценить характеристики матки, включая ее размеры и расположение, а также наличие аномалий развития, таких как удвоение шейки матки, удвоение матки, наличие перегородки полости матки или однорогой матки. ТВУЗИ также позволяет определить размеры

\* В России подобная визуализация проводится уже при первой неразвивающейся беременности, в процессе потери беременности и после... Как всегда открытым остается вопрос о качестве. — *Примеч. ред.*

и расположение миоматозных узлов, а также полипов полости матки и неровностей эндометрия, которые могут быть признаком синехий полости матки.

Сообщения о применении двух- и трехмерного ТВУЗИ, а также гидросонографии кажутся многообещающими в отношении диагностики и классификации врожденных аномалий матки. Недавно было высказано предположение, что нынешние достижения в технологии УЗИ, особенно трехмерного исследования, позволяют достичь уровня магнитно-резонансной томографии (МРТ) в отношении точности и неинвазивности, при этом преимущества заключаются в возможности исследования в поликлинике, экономической эффективности и возможности немедленного получения результата<sup>41</sup>.

Возможность визуализации как полости матки, так и контура дна матки при трехмерном УЗИ облегчает диагностику пороков развития матки и позволяет дифференцировать перегородку полости матки и двурогую матку. Дополнительное использование цветового доплеровского картирования позволяет визуализировать васкуляризацию перегородки полости матки и может помочь различить васкулярную и аваскулярную перегородки полости матки.

Рекомендуется включение внутривенной пиелографии в диагностический алгоритм диагностики врожденных пороков матки. При диагностике врожденных пороков развития матки часто выявляются дефекты мочевыводящей системы<sup>16</sup>.

### ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИЯ

Гистеросальпингография (ГСГ) уже давно используется для оценки контуров полости матки, цервикального канала и маточных труб<sup>42</sup>. Рентгеноконтрастное вещество заполняет полость матки, позволяя точно идентифицировать дефекты наполнения, рубцы или перегородки. Однако только ГСГ не может дифференцировать перегородку полости матки и удвоение матки. Кроме того, ГСГ не может определить протяженность миометрия или размер поражений в полости матки. В связи с этим ГСГ в первую очередь используется для оценки проходимости маточных труб и имеет ограниченное значение в визуализации мальформаций матки.

### ТРЕХМЕРНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Трехмерное УЗИ является точным и воспроизводимым методом диагностики врожденных пороков матки<sup>41</sup> (рис. 26.1, 26.5). Трехмерное УЗИ имеет явные преимущества перед ГСГ, гистероскопией и лапароскопией в диагностике врожденных аномалий матки, так как является неинвазивным методом, который в настоящее время доступен в большинстве поликлиник. Было показано, что результаты трехмерного УЗИ согласуются с данными ГСГ во всех случаях седловидной матки и крупных врожденных аномалий развития матки. Было высказано предположение, что возможность визуализировать как полость матки, так и миометрий при трехмерном сканировании облегчает диагностику аномалий развития матки и позволяет легко дифференцировать неполную перегородку полости матки и двурогую матку.

Салим (*Salim*) и соавт.<sup>6</sup> исследовали различия в морфологии аномалий развития матки, обнаруженных у 509 женщин с наличием в анамнезе ПНБ неустановленной этиологии и у 1976 женщин из группы низкого риска, у которых исследование проводилось в целях исключения врожденных аномалий развития матки с использованием трехмерного УЗИ. Они обнаружили

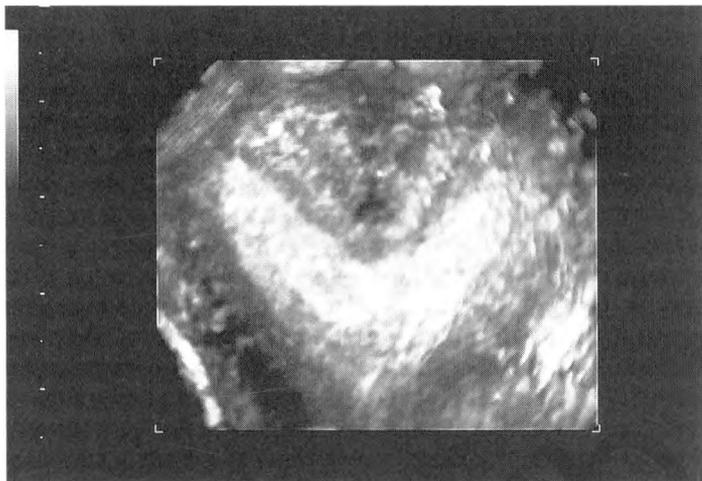


Рис. 26.5. Трехмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при перегородке полости матки (3D-обработка) [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zalael*), медицинский центр Шиба, Тель-ха-Шомер, Израиль]

121 аномалию в группе пациенток с ПНБ и 105 — у женщин из группы низкого риска. Удивительно, что значимые отличия в частоте различных аномалий матки и выраженности деформации дна матки в этих группах отсутствовали. Тем не менее как при седловидной матке, так и при неполной перегородке матки длина оставшейся полости матки была значительно меньше, а коэффициент деформации полости матки значительно выше в группе женщин с ПНБ. Именно поэтому Салим и соавт.<sup>6</sup> сделали вывод, что деформация матки более выраженной степени чаще обнаруживается у женщин с ПНБ I триместра.

Воелфер (*Woelfer*) и соавт.<sup>14</sup> попытались оценить репродуктивные исходы у женщин с врожденными пороками развития матки, случайно обнаруженными при трехмерном УЗИ. Скрининговое УЗИ прошли 1089 женщин без бесплодия или ПНБ в анамнезе в целях выявления врожденных пороков развития матки, 983 женщины имели обычную форму полости матки, 72 — седловидную, 29 — неполную перегородку полости матки и 5 — двурогую матку. **Женщины с неполной перегородкой** полости матки имели значительно более высокую частоту **потерь беременности в I триместре** в сравнении с женщинами с нормальной маткой. Женщины с **седловидной маткой** имели значительно более высокую частоту потерь беременности **во II триместре** и преждевременных родов. В этом исследовании были показаны потенциальные возможности трехмерного УЗИ, способного подтвердить связь между врожденными аномалиями развития матки и неблагоприятными исходами беременности.

### СОНОГИСТЕРОГРАФИЯ

Диагностическое значение и эффективность трансвагинальной соногистерографии (СГ) в диагностике аномалий развития матки в сравнении с другими методами в настоящее время хорошо изучены<sup>43</sup>. При СГ удалось обнаружить все аномалии матки у 54 пациенток с первичным, вторичным бесплодием

или повторяющимися спонтанными абортами при подозрении на аномалии развития матки при клиническом или ультразвуковом исследовании. СГ проводили с инфузией в полость матки изотонического физиологического раствора. Чувствительность и специфичность СГ сходна с аналогичными показателями гистероскопии. Однако значимых различий между диагностическими возможностями методов нет. При правильных настройках аппаратуры и обучении медицинского персонала **трансвагинальная СГ с введением физиологического раствора** является недорогим, легким и удобным методом диагностики пороков матки.

Сегодня есть возможность комбинировать трехмерное УЗИ и СГ. Сильвестр (*Sylvestre*) и соавт.<sup>44</sup> провели исследование 209 пациенток с бесплодием и подозрением на наличие внутриматочных аномалий с помощью трехмерной СГ. До этого гистероскопия проводилась 92 пациенткам. При этом полипы были обнаружены у 48 женщин, субмукозные или интрамуральные миоматозные узлы — у 35 пациенток, сочетание полипов и миомы матки — у трех, у четырех — аномалии развития мюллеровых протоков, у одной — гиперплазия эндометрия и у одной пациентки — синехии полости матки. Был сделан вывод, что трехмерная СГ позволяет точно распознать и установить локализацию поражений в полости матки. Было также отмечено, что при нормальных результатах двух- и трехмерной СГ инвазивных диагностических процедур, таких как гистероскопия, можно избежать.

Алборзи (*Alborzi*) и соавт.<sup>45</sup> провели проспективное исследование, целью которого было определение возможностей СГ в дифференциальной диагностике наличия перегородки полости матки и двурогой матки на 20 пациентках с ПНБ в анамнезе и диагнозе перегородки матки или двурогой матки, установленном с помощью ГСГ. Было выявлено, что СГ является эффективным методом дифференциальной диагностики наличия перегородки полости матки и двурогой матки, что может позволить избежать необходимости проведения лапароскопии.

Диагностическая точность СГГ оценивалась проспективно и сравнивалась с ГСГ и ТВУЗИ у 65 женщин с бесплодием<sup>46</sup>. Гистероскопия использовалась как «золотой стандарт». СГ показала сходную диагностическую точность, а иногда даже заметно превосходила гистероскопию при полиповидных поражениях и гиперплазии эндометрия. При диагностике синехий полости матки СГ имела ограниченную точность, сходную с полученной при ГСГ, и высокую частоту ложноположительных результатов<sup>46</sup>.

### МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ — точный и неинвазивный метод диагностики пороков матки. Было показано, что МРТ является ценным инструментом в диагностике отдельных видов аномалий мюллеровых протоков<sup>47</sup>. Несмотря на то что большинство аномалий изначально диагностируются при ГСГ и СГГ, в дальнейшем для установления окончательного диагноза и поиска возможных сопутствующих аномалий необходима МРТ<sup>48</sup>. В то же время ее использование оправдано только в особых случаях, когда необходимы высокая точность и детализация анатомии матки и влагалища.

Применение МРТ до сих пор ограничено ее высокой стоимостью. Тем не менее в отдельных случаях это исследование в целях четкой визуализации мягких тканей малого таза оказывает существенную помощь в точном определении анатомии и планировании наиболее целесообразного метода хирургической коррекции<sup>49</sup>.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ГИСТЕРОСКОПИЯ

Гистероскопия обеспечивает самый лучший и самый прямой метод оценки полости матки. Она позволяет непосредственно визуализировать структуры полости матки, а при наличии показаний — провести их биопсию. В ретроспективном исследовании, проведенном Зупи (*Zupi*) и соавт.<sup>50</sup>, была показана связь между гистероскопическими находками у 344 женщин с ПНБ и большими или даже малыми аномалиями матки. Наличие пороков матки сопровождалось увеличением риска повторной потери беременности<sup>50</sup>.

Вейсс (*Weiss*) и соавт.<sup>51</sup> выполнили гистероскопию у 165 женщин с ПНБ: 67 — после двух и 98 — после трех следующих друг за другом потерь беременности и более. Распространенность аномалий матки значимо не отличалась, составляя в группах 32 и 28% соответственно. Вейсс и соавт.<sup>51</sup> сделали вывод, что гистероскопия может быть оправдана уже после двух спонтанных потерь беременности.

Однако при гистероскопии невозможно оценить интрамуральные миоматозные узлы и уточнить их размер. Лишь гистероскопия не позволяет отличить неполную перегородку матки от двурогой матки. Для полноценной диагностики этих аномалий необходимы лапароскопия или СГ.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ

Лапароскопия позволяет хирургу оценить наружную поверхность матки и структуры малого таза. Она используется для установления точного диагноза различных врожденных и приобретенных аномалий матки. Лапароскопия также применяется для удаления субсерозных и интрамуральных миоматозных узлов<sup>52, 53</sup>. В настоящее время лапароскопия редко используется для уточнения анатомии матки и, как правило, остается резервным методом для женщин, у которых для лечения требуется использование интервенционных методов.

## ВЫБОР МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОЛОГИИ МАТКИ

УЗИ на сегодняшний день является наиболее доступным и наименее инвазивным способом визуализации при подозрении на наличие аномалий матки (табл. 26.2). Двухмерное УЗИ позволяет оценить морфологию миометрия и особенно эффективно в определении количества, размеров и расположения миоматозных узлов. Заполнение полости матки жидкостью облегчает СГ для точного разграничения полипов полости матки и уточнения расположения и формы субмукозных миоматозных узлов, а также оценки размеров перегородки полости матки. Трехмерное УЗИ значительно улучшает возможности дифференциальной диагностики неполной перегородки матки и двурогой матки (рис. 26.2, 26.5). ГСГ может помочь определить целостность полости матки, но из-за своей инвазивности и лучевой нагрузки имеет ограниченную ценность при обследовании пациенток с бесплодием для оценки проходимости маточных труб.

Гистероскопия на сегодняшний день может быть выполнена с использованием аппарата диаметром 2–3 мм без необходимости использования гинекологических зеркал, держателей и анестезии<sup>54</sup>. Эта простая амбулаторная процедура обеспечивает точную оценку полости матки. Она остается методом выбора для оценки наличия и степени выраженности синехий

в полости матки. Это также оптимальный способ оценить размеры и степень распространения полипов и субмукозных миоматозных узлов. Однако гистероскопия не позволяет дифференцировать неполную перегородку полости матки от двурогой матки. Недавнее исследование показало, что пациентки с двумя, тремя, четырьмя следующими друг за другом спонтанными абортами и более имели схожую распространенность анатомических аномалий матки. На основании этого был сделан вывод, что диагностическую гистероскопию целесообразно проводить после двух спонтанных абортов<sup>55</sup>.

## ЛЕЧЕНИЕ

Как было указано выше, в современной литературе имеется мало доказательств, что маточные факторы, такие как синехии, перегородка полости матки, миома матки, полипы эндометрия, могут быть причинами потерь беременности. Однако есть сообщения, что коррекция этих нарушений позволяет улучшить репродуктивные исходы<sup>56,57</sup>. Опубликованные данные включают несколько наблюдательных исследований, которые демонстрируют увеличение частоты благоприятного исхода беременности с 32 до 87% после гистероскопического разделения синехий в полости матки. Данные, подтверждающие прямую связь между наличием перегородки матки и потерями беременности, получены на основании анализа результатов метропластики. В нескольких сериях исследований было показано уменьшение частоты спонтанных абортов с 91 до 17% после гистероскопической метропластики. Кроме того, после метропластики средняя частота наступления беременности у пациенток, до этого страдавших бесплодием, составила 47%. Тем не менее проспективные контролируемые исследования, которые бы представляли убедительные доказательства того, что коррекция аномалий анатомии матки увеличивает вероятность успешного вынашивания последующих беременностей, отсутствуют<sup>57</sup>. Кроме того, приведенные выше данные основаны преимущественно на наблюдательных ретроспективных исследованиях с небольшими размерами выборки и гетерогенными популяциями пациентов, поэтому далеки от того уровня доказательности, который необходим для разработки руководств по лечению. Согласно данным обзора всех опубликованных крупных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, проведенного специальной группой по изучению беременности на ранних сроках (SIGEP — *Special Interest Group for Early Pregnancy*) по протоколу исследования и ведения ПНБ Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), вмешательствами, которые не требуют дополнительных рандомизированных контролируемых исследований, являются только психологическая поддержка и грамотные рекомендации<sup>58</sup>.

Хирургическое вмешательство является основным направлением лечения, которое предлагают пациенткам с аномалиями матки (табл. 26.3). Однако не все анатомические дефекты могут быть исправлены хирургическим путем и не все аномалии требуют хирургического вмешательства. Наиболее важным шагом для принятия любого решения о лечении является точная визуализация, позволяющая определить вид аномалии. В настоящее время эндоскопические методы являются основным подходом, используемым для коррекции большинства дефектов матки. Оперативная гистероскопия в настоящее время представляет собой технически простой метод коррекции внутриматочных нарушений, таких

как перегородка полости матки, субмукозные миоматозные узлы и полипы эндометрия. Лапаротомия в настоящее время играет очень ограниченную роль в ведении пациенток с врожденными аномалиями развития матки и ПНБ.

Существует множество вопросов, касающихся оптимального ведения пациенток с ПНБ и аномалиями матки, таких как показания к резекции перегородки матки, влияние небольших полипов полости матки на репродуктивную функцию и др. Ведутся дебаты о том, необходимо ли проводить реконструктивные вмешательства, например, операцию Штрассмана, при двурогой матке. Когда следует проводить миомэктомию? Какова роль нехирургического лечения миомы матки? Когда необходимо накладывать серкляж на шейку матки? Мы постараемся обсудить эти вопросы в свете имеющихся на сегодняшний день данных.

### **НЕОБХОДИМО ЛИ УДАЛЯТЬ ПОЛИПЫ ПОЛОСТИ МАТКИ?**

Несмотря на то что связь между наличием полипов эндометрия и потерей беременности не доказана, у пациенток с ПНБ они встречаются чаще, чем в общей популяции<sup>59</sup>. Обычно рекомендуется их удаление хирургическим путем<sup>2</sup>, поскольку есть данные, что гистероскопическая полипэктомия увеличивает шанс благоприятного исхода беременности<sup>34,36</sup>. Проспективное рандомизированное исследование с участием 215 женщин с бесплодием, которым проводилась внутриматочная инсеминация, показало, что гистероскопическая полипэктомия улучшает вероятность наступления беременности с ОШ, равным 2,1 (95% ДИ — 1,5–2,9)<sup>36</sup>. Беременность у пациенток, которым проводилась полипэктомия, после первого сеанса внутриматочной инсеминации наступила в 65% случаев. По данным последующего исследования, проведенного в Афинах, также возникло предположение, что гистероскопическое удаление полипов любых размеров может улучшить фертильность у пациенток с необъяснимым бесплодием<sup>60</sup>. Систематический Кокрановский обзор также свидетельствует о том, что гистероскопическое удаление полипов эндометрия после их ультразвукового обнаружения у женщин до инсеминации позволяет увеличить частоту наступления клинической беременности<sup>57</sup>.

Гистероскопическая резекция является оптимальным методом полипэктомии. Гистероскопическая полипэктомия может быть выполнена щипцами или путем аккуратного выскабливания. На основании результатов исследования, в котором было оценено 240 случаев гистероскопической полипэктомии, был сделан вывод, что резектоскопическое удаление полипов требует больше времени, сопровождается более высокой абсорбцией раствора глицина и повышенной частотой развития осложнений. Однако рецидивы после резектоскопического удаления полипов возникают реже, чем при использовании других гистероскопических методик<sup>61</sup>. Резектоскопия имеет частоту рецидивов 0%, в то время как удаление щипцами — 15%<sup>61</sup>. Использование биполярных электродов может повысить безопасность гистероскопической полипэктомии у пациенток в амбулаторных условиях<sup>62</sup>.

### **УЛУЧШАЕТ ЛИ РЕЗЕКЦИЯ ПЕРЕГОРОДКИ МАТКИ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ?**

Перегородка матки чаще встречается у пациенток с ПНБ, чем в общей популяции<sup>63</sup>. Однако дифференциальная диагностика между нормальным дугообразным изгибом дна матки и перегородкой матки может быть

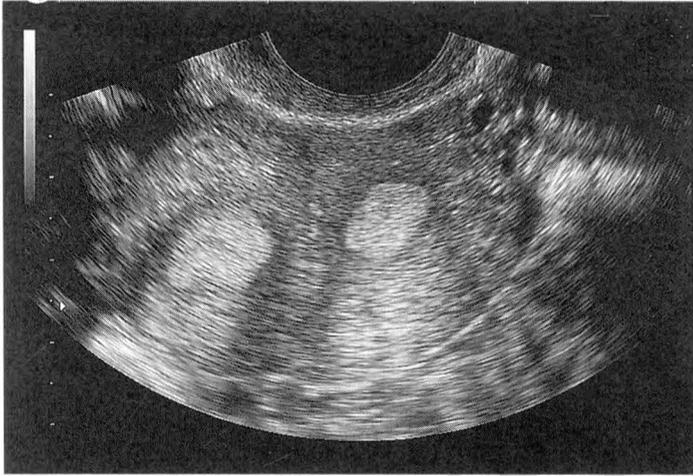


Рис. 26.6. Двухмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при наличии перегородки матки [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zelael*), медицинский центр Шиба, Тель-ха-Шомер, Израиль]

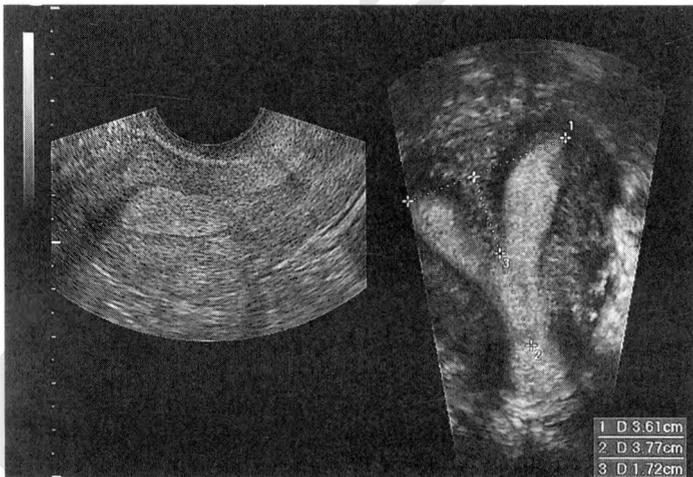


Рис. 26.7. Двух- и трехмерное трансвагинальное ультразвуковое исследование при наличии перегородки матки у той же пациентки (использовано объемное контрастное изображение в С-плоскости) [предоставлено проф., докт. Аароном Залаелем (*Yaron Zelael*), медицинский центр Шиба, Тель-ха-Шомер, Израиль]

затруднена (рис. 26.6, 26.7). Прежде чем рекомендовать метропластику, необходимо достоверно установить диагноз.

Несмотря на то что рандомизированные контролируемые исследования не проводились, наблюдательные исследования предоставляют впечатляющие результаты иссечения перегородки полости матки у пациенток с ПНБ<sup>57</sup>. Феделе (*Fedele*) и соавт.<sup>64</sup> исследовали репродуктивные исходы у 102 пациенток с полной ( $n=23$ ) или неполной ( $n=79$ ) перегородкой полости матки и бес-

плодием или ПНБ. После проведенной гистероскопической метропластики совокупная частота наступления беременности и деторождения в течение 36 мес составила 89 и 75% соответственно в группе с полной перегородкой матки и 80 и 67% — с неполной<sup>57</sup>. Феделе и соавт.<sup>64</sup> сделали вывод, что после гистероскопической метропластики репродуктивный прогноз является благоприятным и не зависит от подтипа порока развития. Далал (*Dalal*) и соавт.<sup>65</sup> сообщили о 72 женщинах с первичным бесплодием якобы неясной этиологии, которым проводилась гистероскопическая резекция перегородки полости матки. У 33 (45,8%) женщин беременность наступила в течение одного года, у четырех (12%) женщин возникли спонтанные аборт и у пяти (15%) — преждевременные роды.

В недавнем Кокрановском систематическом обзоре была оценена эффективность метропластики в сравнении с выжидательной тактикой у женщин с ПНБ и перегородкой матки<sup>63</sup>. Авторы отметили, что для оценки были доступны только неконтролируемые исследования. Было установлено, что метропластика может положительно влиять на исходы беременности. Тем не менее эти неконтролируемые исследования были подвержены действию систематической ошибки, поскольку пациентки с ПНБ, которым проводилась гистероскопическая метропластика, сами служили контрольной группой. Эффективность и риск возможных осложнений гистероскопической метропластики никогда не оценивались в рандомизированных контролируемых исследованиях. Существует необходимость срочного планирования подобных исследований<sup>63</sup>.

Гримбизис (*Grimbizis*) и соавт.<sup>66</sup> обобщили результаты пациенток с наличием клинической симптоматики, тщательно отобранных из большого количества публикаций. Только у 5% пациенток в анамнезе имелись срочные роды и рождение живого ребенка. После гистероскопической резекции перегородки матки репродуктивные результаты значительно улучшились, частота доношивания последующих беременностей до срока родов возросла почти до 75%, а частота рождения живого ребенка — до 85%<sup>66</sup>. Однако и это исследование не было рандомизированным.

Лапаротомические хирургические методы, такие как метропластика по Томпкинсу (*Tompkins*), до сих пор используются для удаления перегородки матки<sup>67</sup>. В то же время, учитывая низкую частоту осложнений гистероскопической резекции и возможность ее выполнения в амбулаторных условиях, лапаротомические вмешательства выполняют крайне редко и в особых случаях<sup>56</sup>. Однако гистероскопическая метропластика связана с существенным и на сегодняшний день количественно не оцененным риском разрыва матки при последующих беременностях<sup>68</sup>. Это особенно важно в тех случаях, когда риск разрыва матки после гистероскопической метропластики сравнивают с риском разрыва после неосложненной гистероскопической резекции субмукозного миоматозного узла или полипов эндометрия<sup>68</sup>. Перфорация матки и/или использование электрохирургических методик увеличивают этот риск, но не считаются отдельным независимым фактором риска<sup>68</sup>.

Панг (*Pang*) и соавт.<sup>69</sup> высказали предположение, что перегородка матки сама по себе не является показанием к хирургическому лечению, потому что она не всегда вызывает развитие неблагоприятных исходов беременности. Этот подход опирается на данные ретроспективного исследования с участием 67 пациенток, у которых была выявлена полная перегородка матки, в том числе шейки матки, и продольная перегородка влагалища<sup>70</sup>.

У этих пациенток не выявлено достоверной связи с первичным бесплодием, а наступившая беременность успешно прогрессировала без хирургического вмешательства. Результаты этого исследования не подтверждают необходимость гистероскопического рассечения перегородки у пациенток без клинической симптоматики до наступления первой беременности<sup>70</sup>. При этом у женщин с одним спонтанным абортом ситуация остается спорной. Был предложен консервативный подход, так как считается, что после потери первой беременности 80–90% женщин рожают живого ребенка при последующей<sup>63</sup>. Однако большинство ведущих клиник выступает за более либеральный подход к гистероскопической метропластике в связи с ее простотой, минимальным числом послеоперационных осложнений и выраженным улучшением репродуктивных исходов<sup>63,66</sup>. В недавнем исследовании было показано, что гистероскопическое рассечение перегородки матки значительно улучшает исходы беременности у женщин с рецидивирующими спонтанными абортами в анамнезе, в то время как у женщин с неотягощенным акушерским анамнезом убедительного влияния показано не было<sup>69</sup>.

### **НЕОБХОДИМО ЛИ УДАЛЯТЬ ШЕЕЧНУЮ ЧАСТЬ ПЕРЕГОРОДКИ У ПАЦИЕНТОК С ПОЛНОЙ ПЕРЕГОРОДКОЙ МАТКИ?**

Ранее считалось, что у пациенток с полной перегородкой матки шейечная часть перегородки должна быть удалена и иссечение необходимо начинать на уровне внутреннего маточного зева, чтобы избежать вторичной истмико-цервикальной недостаточности. Тем не менее Парсанежад (*Parsanezhad*) и соавт.<sup>71</sup> провели многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, чтобы выяснить, приводит ли рассечение перегородки в области шейки матки к интраоперационным кровотечениям, истмико-цервикальной недостаточности или вторичному бесплодию. 28 женщин с полной перегородкой матки, потерями беременности и бесплодием в анамнезе были рандомизированы для проведения метропластики, в том числе с рассечением шейечного отдела перегородки или той же процедуры без вмешательства на шейечном отделе перегородки. Судя по имеющимся данным, при резекции шейечной части метропластика была более безопасной и простой процедурой, с меньшим числом осложнений в сравнении с сохранением этой части перегородки<sup>71</sup>.

### **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С МИОМАМИ МАТКИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Миомы матки часто обнаруживают у женщин репродуктивного возраста, особенно у пациенток старше 35 лет. Несмотря на то что миома матки более распространена у пациенток с ПНБ<sup>59</sup>, их связь остается недостаточно изученной. Именно поэтому до сих пор не определено, для кого из женщин будет наиболее эффективным проведение миомэктомии. Согласно данным, представленным преимущественно в литературе по проблеме ЭКО, прогноз наступления беременности ухудшают только те миоматозные узлы, которые деформируют полость матки<sup>33,72</sup>. У пациенток с субмукозными миоматозными узлами размером >2 см, деформирующими полость матки, выше частота наступления беременности после гистероскопической миомэктомии. Поскольку миома матки, обуславливающая ПНБ, хорошо поддается лечению, считается, что пациенток с миомами следует выявлять как можно раньше, после устранения других возможных причин невынашивания беременности<sup>33</sup>.

Расположение и размер миоматозных узлов являются двумя параметрами, которые влияют на успех будущей беременности<sup>72</sup>. В настоящее время считается, что наличие субсерозных узлов миомы матки мало влияет на репродуктивные исходы, особенно если они имеют размеры менее 5–7 см в диаметре. Влияние интрамуральных миоматозных узлов на исход беременности по-прежнему дискутируется<sup>73,74</sup>. Однако интрамуральные миомы матки, которые не достигают эндометрия, могут считаться относительно безопасными для беременности при размере менее 4–5 см. В связи с этим в настоящее время рекомендуется миомэктомия при интрамуральных узлах, сдавливающих полость матки, и субмукозных, снижающих частоту наступления беременности<sup>33,73</sup>.

Гистероскопическая миомэктомия является «золотым стандартом» лечения субмукозной миомы матки. Размер и интрамуральное распространение узла могут ограничивать успех вмешательства, хотя он в значительной степени зависит от опыта хирурга. Удаление больших миоматозных узлов может требовать двухэтапного вмешательства в целях предупреждения интраоперационных осложнений. Миоматозные узлы со значительным интрамуральным распространением могут представлять определенные трудности для хирурга<sup>75</sup>.

Консервативная миомэктомия является «золотым стандартом» для удаления большинства субсерозных и интрамуральных миоматозных узлов у женщин, желающих сохранить матку. Лапароскопическое удаление миоматозных узлов постепенно заменяет лапаротомию и на сегодняшний день является методом выбора\*<sup>52</sup>. Частота наступления беременности после консервативной миомэктомии составляет 50–60%, при этом в большинстве случаев прогноз вынашивания беременности благоприятен<sup>33</sup>. Следует отметить, что после лапароскопической миомэктомии возможен спонтанный разрыв матки во время беременности (см. примеч. ред.)<sup>75</sup>.

Лапароскопически ассистированная миомэктомия является еще одним новым подходом, который часто является очень удобной и менее инвазивной формой хирургического вмешательства<sup>76</sup>. За счет уменьшения технических требований, а тем самым и времени оперативного вмешательства лапароскопически ассистированную миомэктомию можно использовать более широко. У тщательно отобранных пациенток лапароскопически ассистированная миомэктомия является безопасной и эффективной альтернативой как лапароскопической, так и лапаротомической миомэктомии. Показания к ней включают наличие многочисленных крупных и глубоко расположенных интрамуральных миоматозных узлов. Лапароскопически ассистированная миомэктомия облегчает восстановление матки и позволяет ускорить морцелляцию миоматозных узлов. У женщин, которые в будущем планируют наступление беременности, лапароскопически ассистированная миомэктомия может быть лучшим подходом к лечению, поскольку она позволяет провести **тщательное послойное наложение швов на стенку матки** и тем самым избежать чрезмерной электрокоагуляции стенки матки<sup>76</sup>. Лапароскопические вмешательства также расширяются за счет разработки таких методов, как лапа-

\* Увы! Об этом неприятно говорить, но это положение относится только к тем клиникам, где при лапароскопическом доступе ложе ушивают, а не прижигают какой-либо энергией. Последнее обеспечивает гемостаз, а не восстановление мышечного слоя матки. «Выжигание» без ушивания — основная причина разрывов матки после наступления беременности. Размер удаленных узлов значения не имеет. — *Примеч. ред.*

роскопическая перевязка маточных артерий и прямой лапароскопический криомиолизис. Тем не менее многие из этих вариантов лечения по-прежнему связаны со значительными проблемами в отношении будущей репродуктивной функции. Другие нехирургические методы лечения миомы матки включают эмболизацию маточных артерий и трансабдоминальную криоабляцию с использованием интервенционной МРТ<sup>52</sup>. Кроме того, ультразвуковая хирургия под контролем МРТ для лечения миомы матки была одобрена FDA. Очевидно, что навыки и опыт врача, а также возможность применения новых методов в значительной степени будут определять возможность проведения лечения этой группе пациенток<sup>52</sup>.

Эмболизация сосудов миомы матки является наиболее популярной минимально инвазивной методикой, которая успешно используется при лечении пациенток с наличием клинических симптомов<sup>53,77</sup>. Однако эта процедура не лишена риска для женщин, которые в будущем планируют осуществление репродуктивной функции. Описаны случаи транзиторной недостаточности функций яичников, что приводит к развитию аменореи, обусловленной атрофией эндометрия. Аменорея после этой процедуры возникает приблизительно у 1% пациенток, частота ее развития зависит от их возраста. Описываемая частота развития аменореи составляет 3% (1–7%) у женщин в возрасте до 40 лет и увеличивается до 41% (26–58%) у пациенток после 50 лет.

Частота наступления беременности после эмболизации маточных артерий не изучена. Тем не менее зарегистрирована более высокая частота осложнений беременности после данной процедуры в сравнении с миомэктомией<sup>53</sup>. Эти осложнения включают преждевременные роды (ОШ — 6,2; 95% ДИ — 1,4–27,7), нарушение положения плода (ОШ — 4,3; 95% ДИ — 1,0–20,5), спонтанные аборт, нарушение плацентации и кровотечения в послеродовом периоде.

В недавнем проспективном когортном исследовании с участием 66 женщин, которые планировали наступление беременности и получали лечение миомы матки с клиническими проявлениями путем эмболизации маточных артерий, были получены тревожные результаты наблюдения<sup>77</sup>. Несмотря на то что эмболизация маточных артерий была эффективна в отношении уменьшения частоты кровотечений, объема миоматозных узлов и болевого синдрома, а также при снижении овариального резерва, в данном исследовании не было женщин, которые смогли бы успешно родить после этой процедуры<sup>77</sup>. Эти неблагоприятные репродуктивные исходы можно объяснить высоким уровнем сопутствующего бесплодия в исследуемой популяции и высокой частотой хирургических вмешательств в анамнезе. Тем не менее ни существовавшие ранее бесплодие, ни перенесенные в анамнезе оперативные вмешательства не могут достаточно объяснить полное отсутствие наступления и прогрессирования беременности. Торре (*Torre*) и соавт.<sup>77</sup> предположили, что эмболизация маточных артерий может негативно влиять на фертильность, но это не связано с нарушением функций яичников. Неблагоприятные репродуктивные исходы свидетельствуют о том, что эмболизация маточных артерий не должна быть рутинным методом у молодых женщин репродуктивного возраста с миоматозными узлами больших размеров<sup>77</sup>. В настоящее время принято считать, что, несмотря на то что большинство наступивших беременностей после эмболизации маточных артерий имеют благоприятный исход, **миомэктомия должна быть рекомендована как метод выбора большинству женщин, которые планируют сохранение фертильности**<sup>53,77</sup>.

## ПОКАЗАНО ЛИ НАЛОЖЕНИЕ СЕРКЛЯЖА НА ШЕЙКУ МАТКИ ЖЕНЩИНАМ С АНОМАЛИЯМИ МАТКИ?

Истмико-цервикальная недостаточность сочетается с аномалиями матки, а также воздействием ДЭСБ во внутриутробном периоде. Кроме того, истмико-цервикальная недостаточность вызывает особую озабоченность у женщин с ПНБ, так как она иногда может возникать в связи с повторяющимися травмами цервикального канала после чрезмерного расширения при повторных выскабливаниях.

Сейдман (*Seidman*) и соавт.<sup>78</sup> изучили влияние наложения серкляжа (циркулярного шва) на шейку матки на выживаемость плода у 86 беременных с врожденными аномалиями матки и у рандомизированной группы из 106 женщин с нормальной анатомией матки. Морфология матки определялась по данным ГСГ и при необходимости путем дополнительной гистероскопии и лапароскопии. Частота истмико-цервикальной недостаточности, диагностированной по данным ГСГ (23%), была сходна в обеих группах<sup>78</sup>. В каждой группе 67 женщинам и 29 беременным проводилось наложение циркулярного шва на шейку матки соответственно. Исходы для плода были стратифицированы в зависимости от наличия истмико-цервикальной недостаточности и по данным акушерского анамнеза. Доля жизнеспособных новорожденных была значительно выше у женщин с аномалиями матки, которым проводилось наложение циркулярного шва на шейку матки (88%), в сравнении с таковыми без наложения шва (47%). При нормальной матке не обнаружено статистически значимого положительного эффекта наложения циркулярного шва на шейку матки, даже в случае, когда у пациенток в анамнезе было ПНБ<sup>78</sup>.

**Точные показания к наложению циркулярного шва на шейку матки однозначно не определены.** Рандомизированное исследование, изучавшее наложение циркулярного шва на шейку матки в целях профилактики истмико-цервикальной недостаточности, показало, что эта процедура, выполненная с лечебной целью, в сочетании с постельным режимом уменьшает частоту преждевременных родов на сроке гестации до 34 нед и снижает неонатальную заболеваемость у женщин с факторами риска и/или симптомами истмико-цервикальной недостаточности, а также уменьшением длины шейки матки менее 25 мм до 27 нед гестации<sup>79</sup>. Факторы риска истмико-цервикальной недостаточности включали применение ДЭСБ и наличие аномалий матки.

Левайн (*Levine*) и Берковиц (*Berkowitz*)<sup>80</sup> исследовали влияние консервативного ведения на исходы беременности у 120 женщин, получавших ДЭСБ, с грубыми структурными аномалиями половой системы и без них. Шов на шейку матки накладывали двум женщинам с наличием истмико-цервикальной недостаточности в анамнезе или остро возникшими изменениями шейки матки во II триместре беременности. Пациенткам со структурными изменениями шейки матки после 25 нед назначали постельный режим. Было обнаружено, что большинство потерь беременности при приеме ДЭСБ происходило в I триместре; получавшие консервативное лечение имели благоприятные исходы беременности<sup>80</sup>.

Истмико-цервикальная недостаточность является сложным клиническим диагнозом и редко приводит к прерыванию беременности даже у пациенток с грубыми структурными аномалиями репродуктивного тракта. Профилактическое наложение циркулярного шва на шейку матки с аномалиями матки и воздействием ДЭСБ во внутриутробном периоде должно

быть рекомендовано только при наличии других факторов риска, таких как трипотери беременности или преждевременные роды и более в анамнезе<sup>78, 80</sup>.

### **ИМЕЕТ ЛИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЗНАЧЕНИЕ МЕТРОПЛАСТИКА ШТРАССМАНА У ПАЦИЕНТОК С ДВУРОГОЙ МАТКОЙ?**

Операция Штрассмана (*Strassman*) включает объединение обоих рогов в случае двурогой матки, которое осуществляют при лапаротомии. Эта операция часто приводит к возникновению малой полости матки с участками рубцевания, что затрудняет имплантацию, а также к развитию спаечного процесса в малом тазу, что может быть причиной вторичного бесплодия. Однако шансы благоприятного исхода после метропластики двурогой матки описываются как достаточно высокие<sup>81, 82</sup>. Кроме того, абдоминальная метропластика была предложена как метод выбора<sup>82</sup> [методика Джонса (*Jones*) или Штрассмана] у пациенток с двурогой, Т-образной маткой или перегородкой матки при наличии других поражений малого таза, которые невозможно корригировать путем трансцервикального гистероскопического хирургического вмешательства. Однако эффективность хирургической коррекции двурогой матки слабо подтверждена данными исследований и редко рекомендуется для поддержания беременности. Учитывая, что при двурогой матке обычно возникают осложнения в III триместре, данную операцию следует проводить небольшому числу тщательно отобранных пациенток с рецидивирующими осложнениями беременности во II и в III триместрах. Развитие лапароскопических методов метропластики двурогой матки требует дальнейшего изучения, поскольку эта техника может помочь снизить число послеоперационных осложнений.

### **ВЛИЯЕТ ЛИ ГИДРОСАЛЬПИНКС НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ СПОНТАННОГО АБОРТА НА РАННИХ СРОКАХ?**

Наличие гидросальпинкса, как известно, оказывает неблагоприятное влияние на результаты ЭКО. Кокрановский систематический обзор включил пять рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 646 женщин<sup>83</sup>. В четырех исследованиях проводилось сравнение сальпингэктомии и отсутствия лечения, а в два исследования также была включена группа применения окклюзии маточной трубы. В одном исследовании сравнивали аспирацию содержимого гидросальпинкса с отсутствием лечения. Работ, сообщающих о частоте рождений живого ребенка как первичной конечной точки исследования, не обнаружено. Шансы прогрессирующей беременности (ОШ по методу Пето — 2,14; 95% ДИ — 1,23–3,73) и беременности, определяемой клиническими методами (ОШ по методу Пето — 2,31; 95% ДИ — 1,48–3,62), увеличивались при лапароскопической сальпингэктомии перед ЭКО. Сравнение окклюзии маточной трубы и сальпингэктомии не показало значительных преимуществ каждого вида хирургических процедур в отношении прогрессирования беременности или наличия клинической беременности. Авторы сделали вывод, что **хирургическое лечение следует проводить при наличии гидросальпинкса всем женщинам перед ЭКО**. В обновленном обзоре предоставлены доказательства того, что лапароскопическая окклюзия маточной трубы является альтернативой лапароскопической сальпингэктомии, направленной на улучшение результатов ЭКО у пациенток с гидросальпинксом. По-прежнему остается неясным, что более оправданно: аспирация гидросальпинкса до или во время процедуры ЭКО и следует ли рас-

смагивать хирургические методы восстановления маточной трубы в качестве альтернативы ЭКО<sup>83</sup>.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании<sup>84</sup> были изучены 13 пациенток со спонтанными абортами неясной этиологии на ранних сроках беременности. У них определялся односторонний гидросальпинкс, диагностированный при УЗИ или ГСГ, при этом другие причины потери беременности были исключены. Пациентки были рандомизированы для односторонней фульгурации маточной трубы или отказа от хирургического вмешательства. 6 из 7 пациенток в группе леченых и 5 из 6 в контрольной группе забеременели. У 5 пациенток в группе леченых отмечалось прогрессирование беременности после окончания I триместра. Прогрессирование беременности в группах леченых было отмечено до 36–40 нед, различия статистически значимы. Авторы сделали вывод, что лапароскопическая фульгурация маточной трубы улучшает исход беременности у пациенток с ПНБ на ранних сроках и односторонним гидросальпинксом. Это исследование, несомненно, нуждается в дальнейшем подтверждении результатов на большой выборке пациенток<sup>84</sup>.

### **ПОКАЗАНА ЛИ ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКАЯ МЕТРОПЛАСТИКА ПАЦИЕНТКАМ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИЭТИЛСТИЛЬБЭСТРОЛА?\***

Гистероскопическая метропластика описывается как безопасная и эффективная методика улучшения репродуктивной функции пациенток, перенесших воздействие ДЭСБ, которое привело к гипопластическим мальформациям матки с развитием бесплодия, невынашивания беременности и нарушениям имплантации<sup>85–87</sup>. В одном из исследований<sup>85</sup> 8 пациенткам с бесплодием, ПНБ или их сочетанием при выявлении патологического контура матки по результатам ГСГ проводили гистероскопическую метропластику. Контрольная группа была сформирована из пациенток опытной группы, каждая пациентка служила в качестве собственного контроля. 3 из 5 пациенток с вторичным бесплодием и ПНБ имели в анамнезе рождение живого ребенка<sup>85</sup>.

В большом исследовании<sup>86</sup> с аналогичными параметрами были изучены 24 пациентки с гипоплазией и/или деформацией матки, которым ГСГ проводили после гистероскопической метропластики. ГСГ в послеоперационном периоде продемонстрировала улучшение контура полости матки у 23 из 24 женщин. Окончательный результат анатомической коррекции был оценен как отличный у 15 пациенток. Отмечено наступление 11 беременностей, уровень потери беременности снизился с 88 до операции до 12,5%, а частота срочных родов увеличилась с 3 до 87,5%<sup>86</sup>. 10 пациенток родили здоровых новорожденных после 30 нед гестации и 1 пациентка была родоразрешена в более ранние сроки. 6 родов прошли через естественные родовые пути, в 4 случаях выполнено кесарево сечение.

Повреждения матки, вызванные воздействием ДЭСБ, сейчас не встречаются, однако у пациенток с ПНБ часто диагностируется Т-образная матка. Необходимость хирургической коррекции данной аномалии остается спорным вопросом<sup>88</sup>. Недавнее исследование показало, что из 97 женщин с Т-образной формой матки после метропластики беременность наступила почти у половины (49,5%)<sup>89</sup>. Общая частота родов живым ребенком до хирургического вмешательства составила 0%. Для данной группы пациенток этот показатель

увеличился до 73%, а частота потери беременности снизилась с 78 до 27%. Был сделан вывод, что гистероскопическая метропластика может увеличить частоту рождения живого ребенка у женщин с Т-образной формой матки и первичным бесплодием, ПНБ или преждевременными родами в анамнезе<sup>89</sup>. По данным другого исследования результатов гистероскопической метропластики у пациенток с ПНБ, частота срочных родов увеличивалась после хирургического вмешательства в 10 раз. Кроме того, хирургическое вмешательство у пациенток с Т-образной формой матки увеличивает частоту родоразрешения при доношенной беременности<sup>88</sup>.

В настоящее время считается, что гистероскопическая метропластика, учитывая простоту ее выполнения и минимальное количество осложнений в послеоперационном периоде, является операцией выбора у женщин с гипопластическими аномалиями матки и наличием бесплодия и/или ПНБ<sup>87,88</sup>. Однако в приведенных ранее исследованиях использовали исторический контроль. Необходимо планирование крупного исследования с доработанным дизайном, перед тем как рекомендовать гистероскопическую метропластику женщинам, перенесшим воздействие ДЭСБ и имеющим Т-образную форму матки, а также гипопластические аномалии матки в сочетании с ПНБ.

## ВЫВОДЫ

**Распространенность и влияние аномалий матки на репродуктивные функции по-прежнему четко не установлены, несмотря на широкое использование современных методов визуализации<sup>13</sup>. Таким образом, обследование женщин с ПНБ в большинстве случаев может быть ограничено ультразвуковым скрининговым исследованием, предпочтительно с использованием трехмерных технологий, а в отдельных случаях — с применением гидросонографии (табл. 26.2)<sup>41</sup>. Более инвазивные и дорогостоящие методики, включая гистероскопию, лапароскопию и МРТ, следует применять только в случаях с неустановленным диагнозом при подозрении на деформацию матки.**

Необходимость хирургического вмешательства при пороке развития матки слабо подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований (табл. 26.3). В целом считают, что синехии, полипы и пролабирующие субмукозные узлы следует резецировать гистероскопическим путем. Однако необходимость в гистероскопическом рассечении перегородки матки остается спорной, хотя она может быть показана пациенткам с двумя потерями беременности и более, так как частота послеоперационных осложнений при нем является низкой. Еще труднее определить показания к лапаротомической метропластике при двурогой матке в свете высокой частоты осложнений в послеоперационном периоде и отсутствия данных контролируемых исследований.

В настоящее время лапаротомическая метропластика рекомендована только в отдельных случаях при рецидивах серьезных осложнений II и III триместров беременности. Наложение циркулярного шва на шейку матки показано женщинам с аномалиями матки только при клинически диагностированной истмико-цервикальной недостаточности или дополнительных факторах риска. У женщин с гидросальпинксом и ПНБ на ранних сроках проводят лапароскопическую сальпингэктомию или окклюзию проксимального отдела маточной трубы, в том числе перед ЭКО.

Таблица 26.2

**Методы визуализации, используемые для исследования аномалий матки у женщин с привычным невынашиванием беременности**

<b>Метод визуализации</b>	<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>	<b>Стоимость</b>
УЗИ	Доступность. Наименее инвазивный метод. Отличная возможность оценки морфологии	Плохая визуализация контура матки. Полость матки может визуализироваться нечетко	Низкая
ГСГ	Демонстрирует контур полости матки, цервикального канала и просвета маточных труб	Лучевая нагрузка. Риск гиперчувствительности к йоду. Болезненность. Риск воспалительных заболеваний малого таза. Высокая частота ложноположительных результатов	Умеренная
Трехмерное УЗИ	Позволяет визуализировать как полость матки, так и миометрий. Позволяет легко дифференцировать неполную перегородку полости матки и двурогую матку	Не всегда доступное оборудование. Необходимо наличие опыта у врача	Умеренная
Соногистерография	Хорошая возможность оценки полости матки. Возможность оценки проходимости маточных труб	Занимает много времени. Высокая частота ложноположительных результатов при синехиях в полости матки	Низкая
Диагностическая гистероскопия	Большая точность при оценке полости матки. Простая процедура, выполняемая в амбулаторных условиях	Ограниченная возможность дифференциальной диагностики между перегородкой матки и двурогой маткой. Отсутствие информации о проходимости маточных труб. Инвазивность. Риск инфекции, перфорации	Умеренная
МРТ	Полезна для уточнения деталей анатомии мягких тканей	Отсутствие информации о проходимости маточных труб. Трудности в интерпретации результатов	Высокая
Диагностическая лапароскопия	Точность в дифференциальной диагностике между перегородкой полости матки и двурогой маткой	Инвазивность. Необходимость в общей анестезии. Низкая частота послеоперационных осложнений	Высокая

Таблица 26.3

**Роль хирургических вмешательств у женщин с аномалиями развития матки  
и привычным невынашиванием беременности**

Исследование	Послеоперационная заболеваемость	Технические трудности	Вероятность успеха	Стоимость
Гистероскопическая полипэктомия	+	+	++	+
Гистероскопический адгезиолизис	+	+—++	+++	+
Гистероскопическая миомэктомия	+—++	++—+++	++	+—++
Гистероскопическая метропластика при перегородке матки	+	+	++	+—++
Гистероскопическая метропластика при воздействии диэтилстильбэстрола на матку	+	++	+	++
Лапаротомическая метропластика	+++	+++	++	+++
Циркулярный шов на шейку матки	++	++	+	++
Отделение ампулярного конца маточной трубы при гидросальпинксе	++	++	++?	++

*Примечание.* + — низкая; ++ — средняя; +++ — высокая степень воздействия.

Есть мнение, что потеря беременности является неизбежным побочным эффектом механизма репродукции человека и не всегда указывает на наличие корригируемого дефекта. Таким образом, хирургическое вмешательство должно тщательно обосновываться анамнезом пациентки, а не просто представлять попытку исправить все анатомические дефекты матки, которые сегодня чаще диагностируются благодаря современным методам визуализации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J. et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: A systematic review // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. P. 761–771.
2. Devi Wold A.S., Pham N., Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss // Semin. Reprod. Med. 2006. Vol. 24. P. 25–32.
3. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions // Fertil. Steril. 1988. Vol. 49. P. 944–955.
4. Homer H.A., Li T.C., Cooke I.D. The septate uterus: A review of management and reproductive outcome // Fertil. Steril. 2000. Vol. 73. P. 1–4.

5. Proctor J.A., Haney A.F. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 1212–1215.
6. Salim R., Regan L., Woelfer B. et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 162–166.
7. Simon C., Martinez L., Pardo F. et al. Mullerian defects in women with normal reproductive outcome // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 56. P. 1192–1193.
8. Jurkovic D., Geipel A., Gruboeck K. et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: A comparison with hysterosalpingography and twodimensional sonography // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 5. P. 233–237.
9. Ghi T., DeMusso F., Maroni E. et al. The pregnancy outcome in women with incidental diagnosis of septate uterus at first trimester scan // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 2671–2675.
10. Dabirashrafi H., Bahadori M., Mohammad K. et al. Septate uterus: New idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172. P. 105–107.
11. Valle R.F., Ekpo G.E. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: Review and meta-analysis // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013. Vol. 20. P. 22–42.
12. Pundir J., Pundir V., Omanwa K. et al. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: A systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 28. P. 151–161.
13. Jayaprakasan K., Chan Y.Y., Sur S. et al. Prevalence of uterine anomalies and their impact on early pregnancy in women conceiving after assisted reproduction treatment // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 37. P. 727–732.
14. Woelfer B., Salim R., Banerjee S. et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 98. P. 1099–1103.
15. Gergolet M., Campo R., Verdenik I. et al. No clinical relevance of the height of fundal indentation in subseptate or arcuate uterus: A prospective study // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 24. P. 576–582.
16. Fedele L., Bianchi S., Agnoli B. et al. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 847–848.
17. Heinonen P.K., Saarikoski S., Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1982. Vol. 61. P. 157–162.
18. Fedele L., Bianchi S., Tozzi L. et al. Fertility in women with unicornuate uterus // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995. Vol. 102. P. 1007–1009.
19. Heinonen P.K. Unicornuate uterus and rudimentary horn // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 224–230.
20. Chifan M., Tirnovanu M., Grigore M. et al. Cervical incompetence associated with congenital uterine malformations // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012. Vol. 116. P. 1063–1068.
21. Fedele L., Bianchi S., Zanconato G. et al. Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: Surgical aspects in 10 cases // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 432–436.
22. Heinonen P. Clinical implications of the didelphic uterus: Long-term follow-up of 49 cases // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000. Vol. 91. P. 183–190.
23. Lin P.C. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2004. Vol. 13. P. 33–39.
24. Kaufman R.H., Adam E., Hatch E.E. et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrolexposed offspring // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 96. P. 483–489.
25. Veurink M., Koster M., Berg L.T. The history of DES, lessons to be learned // *Pharm. World Sci.* 2005. Vol. 27. P. 139–143.
26. Laronda M.M., Unno K., Ishi K. et al. Diethylstilbestrol induces vaginal adenosis by disrupting SMAD/RUNX1-mediated cell fate decision in the Müllerian duct epithelium // *Dev. Biol.* 2013. Vol. 381. P. 5–16.

27. Goldberg J.M., Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. P. 1–7.
28. Eldar-Geva T., Meagher S., Healy D.L. et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. P. 687–691.
29. Casini M.L., Rossi F., Agostini R. et al. Effects of the position of fibroids on fertility // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22. P. 106–109.
30. Oliveira F.G., Abdelmassih V.G., Diamond M.P. et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 582–587.
31. Ribeiro S.C., Reich H., Rosenberg J. et al. Laparoscopic myomectomy and pregnancy outcome in infertile patients // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 71. P. 571–574.
32. Rossetti A., Sizzi O., Soranna L. et al. Long-term results of laparoscopic myomectomy: Recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 770–774.
33. Yan L., Ding L., Li C. et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: A retrospective cohort study // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. P. 716–721.
34. Neuwirth R.S., Levin B., Keltz M.D. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 94. P. 168–171.
35. Rackow B.W., Jorgensen E., Taylor H.S. Endometrial polyps affect uterine receptivity // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 2690–2692.
36. Perez-Medina T., Bajo-Arenas J., Salazar F. et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: A prospective, randomized study // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 1632–1635.
37. Hooker A.B., Lemmers M., Thurkow A.L. et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: Prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. P. 262–278.
38. Dalton V.K., Saunders N.A., Harris L.H. et al. Intrauterine adhesions after manual vacuum aspiration for early pregnancy failure // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1823.
39. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Recurrent Miscarriage. Guideline No. 17. London : RCOG Press, 2011.
40. Jaslow C.R., Kutteh W.H. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 1916–1922.
41. Berger A., Batzer F., Lev-Toaff A. et al. Diagnostic imaging modalities for mullerian anomalies: The case for a new gold standard // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014. Vol. 21, N 3. P. 335–345.
42. Baramki T.A. Hysterosalpingography // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 1595–1606.
43. Bhaduri M., Tomlinson G., Glanc P. Likelihood ratio of sonohysterographic findings for discriminating endometrial polyps from submucosal fibroids // *J. Ultrasound Med.* 2014. Vol. 33. P. 149–154.
44. Sylvestre C., Child T.J., Tulandi T. et al. A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. P. 1222–1225.
45. Alborzi S., Dehbashi S., Parsanezhad M.E. Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. P. 176–178.
46. Soares S.R., Barbosa dos Reis M.M. et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 406–411.
47. Marcal L., Nothaft M.A., Coelho F. et al. Mullerian duct anomalies: MR imaging // *Abdom. Imaging.* 2011. Vol. 36. P. 756–764.
48. Troiano R.N., McCarthy S.M. Mullerian duct anomalies: Imaging and clinical issues // *Radiology.* 2004. Vol. 233. P. 19–34.

49. Pui M.H. Imaging diagnosis of congenital uterine malformation // *Comput. Med. Imaging Graph.* 2004. Vol. 28. P. 425–433.
50. Zupi E., Marconi D., Vaquero E. et al. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2001. Vol. 8. P. 398–401.
51. Weiss A., Shalev E., Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 2628–2631.
52. Seidman D.S., Nezhat C.H., Nezhat F. et al. Minimally invasive surgery for fibroids // *Infert. Reprod. Med. Clin. N. Am.* 2002. Vol. 13. P. 375–391.
53. Goldberg J., Pereira L. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: Uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 18. P. 402–406.
54. Sagiv R., Sadan O., Boaz M. et al. A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: A randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 108. P. 387–392.
55. Seckin B., Sarikaya E., Oruc A.S. et al. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2012. Vol. 17. P. 393–398.
56. Alijotas-Reig J., Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013. Vol. 68. P. 445–466.
57. Bosteels J., Kasius J., Weyers S. et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD009461.
58. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B. et al. On behalf of ESHRE special interest group for early pregnancy (SIGEP). Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2216–2222.
59. Valli E., Zupi E., Marconi D. et al. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2001. Vol. 8. P. 398–401.
60. Kalampokas T., Tzanakaki D., Konidaris S. et al. Endometrial polyps and their relationship in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 39. P. 299–302.
61. Preutthipan S., Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. P. 705–709.
62. Marsh F., Rogerson L., Duffy S. A randomised controlled trial comparing outpatient versus day case endometrial polypectomy // *BJOG.* 2006. Vol. 113. P. 896–901.
63. Kowalik C.R., Goddijn M., Emanuel M.H. et al. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 6. CD008576.
64. Fedele L., Arcaini L., Parazzini F. et al. Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: Life-table analysis // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 59. P. 768–772.
65. Dalal R.J., Pai H.D., Palshetkar N.P. et al. Hysteroscopic metroplasty in women with primary infertility and septate uterus: Reproductive performance after surgery // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57. P. 13–16.
66. Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C. et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results // *Hum. Reprod. Update.* 2001. Vol. 7. P. 161–174.
67. Patton P.E., Novy M.J., Lee D.M. et al. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 190. P. 1669–1675.
68. Sentilhes L., Sergent F., Roman H. et al. Late complications of operative hysteroscopy: Predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 120. P. 134–138.
69. Pang L.H., Li M.J., Li M. et al. Not every subseptate uterus requires surgical correction to reduce poor reproductive outcome // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011. Vol. 115. P. 260–263.

70. Heinonen P.K. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 700–705.
71. Parsanezhad M.E., Alborzi S., Zarei A. et al. Hysteroscopic metroplasty of the complete uterine septum, duplicate cervix, and vaginal septum // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1473–1477.
72. Kolankaya A., Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: When and how to act? // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2006. Vol. 33. P. 145–152.
73. Oliveira F.G., Abdelmassih V.G., Diamond M.P. et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 582–587.
74. Benecke C., Kruger T.F., Siebert T.I. et al. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2005. Vol. 59. P. 225–230.
75. Seidman D.S., Nezhat C.H., Nezhat F.R. et al. Spontaneous uterine rupture in pregnancy 8 years after laparoscopic myomectomy // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2001. Vol. 8. P. 333–335.
76. Seidman D.S., Nezhat F.R., Nezhat C.H. et al. The role of laparoscopic-assisted myomectomy (LAM) // *JSLs.* 2001. Vol. 5. P. 299–303.
77. Torre A., Paillusson B., Fain V. et al. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: Effects on fertility and symptoms // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. P. 490–501.
78. Seidman D.S., Ben-Rafael Z., Bider D. et al. The role of cervical cerclage in the management of uterine anomalies // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1991. Vol. 173. P. 384–386.
79. Althuisius S.M., Dekker G.A., Hummel P. et al. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 185. P. 1106–1112.
80. Levine R.U., Berkowitz K.M. Conservative management and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed women with and without gross genital tract abnormalities // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 169. P. 1125–1129.
81. Lolis D.E., Paschopoulos M., Makrydimas G. et al. Reproductive outcome after Strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus // *J. Reprod. Med.* 2005. Vol. 50. P. 297–301.
82. Khalifa E., Toner J.P., Jones H.W. Jr. The role of abdominal metroplasty in the era of operative hysteroscopy // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993. Vol. 176. P. 208–212.
83. Johnson N., vanVoorst S., Sowter M.C. et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD002125.
84. Zolghadri J., Momtahan M., Alborzi S. et al. Pregnancy outcome in patients with early recurrent abortion following laparoscopic tubal cornual interruption of a fallopian tube with hydrosalpinx // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86. P. 149–151.
85. Nagel T.C., Malo J.W. Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-reproductive performance; a preliminary report // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 59. P. 502–506.
86. Garbin O., Ohl J., Bettahar-Lebugle K. et al. Hysteroscopic metroplasty in diethylstilbestrol-exposed and hypoplastic uterus: A report on 24 cases // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 2751–2755.
87. Barranger E., Gervaise A., Doumerc S. et al. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypoplastic uterus: A study of 29 cases // *BJOG.* 2002. Vol. 109. P. 1331–1334.
88. Giacomucci E., Bellavia E., Sandri F. et al. Term delivery rate after hysteroscopic metroplasty in patients with recurrent spontaneous abortion and T-shaped, arcuate and septate uterus // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2011. Vol. 71. P. 183–188.
89. Fernandez H., Garbin O., Castaigne V. et al. Surgical approach to and reproductive outcome after surgical correction of a T-shaped uterus // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. P. 1730–1734.

## ИММУНОБИОЛОГИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

---

Мариула Варла-Лефтериоти

### ВВЕДЕНИЕ

Первоначально причиной ПНБ считались либо хромосомные аномалии эмбриона, которые не совместимы с его дальнейшим развитием, либо материнские факторы, такие как анатомические аномалии матки, гормональные или метаболические расстройства, наследственная тромбофилия и инфекционные агенты. После исключения всех вышеуказанных причин невынашивание описывалось как спонтанные аборт с неустановленной этиологией. На протяжении последних 25 лет стало понятно, что большая доля аборт с неустановленной этиологией на самом деле может быть связана с иммунологическими нарушениями<sup>1</sup>. Примерно в 50% преclinical потери эмбриона и в 95% аборт, которые наблюдались клинически у женщин с ПНБ, эмбрионы имели нормальный кариотип. Большинство этих аборт могли быть иммунного происхождения<sup>2</sup>. Имуноопосредованные аборт характеризуются или аутоиммунными, или аллоиммунными нарушениями<sup>3</sup>. При аутоиммунных потерях беременности развитие плаценты и эмбриона находится под воздействием материнских аутоантител и аутореактивных клеток, нацеленных на децидуальные клетки и трофобласт. При аллоиммунных потерях беременности реактивность материнской иммунной системы направлена против эмбриона. При этом трофобласт повреждается реакциями аллогенного отторжения. Клинически невозможно выделить две категории — **ауто- и аллоопосредованные прерывания беременности**, поскольку и те и другие реакции отражают иммунологический дисбаланс, который приводит к потере беременности<sup>4</sup>. Тем не менее эта классификация помогает лучше понять лежащие в их основе механизмы, чтобы отобрать кандидатов для иммунологического тестирования и назначить соответствующее лечение.

### АУТОИММУННЫЕ АБОРТЫ

Аутоиммунные нарушения у матери с большой долей вероятности могут служить причиной потери беременности, этиология которых не выяснена до сих пор. Приблизительно у 30% женщин с необъяснимым ПНБ обнаруживается повышенный уровень аутоантител в сыворотке, среди которых преобладают АФА<sup>5</sup>.

## АУТОИММУННЫЕ АБОРТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕЙСТВИЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Патогенные АФА нацелены на первый домен (эпитоп, включающий Gly40 и Arg43)  $\beta_2$ -ГП1 — основного белка, связанного с фосфолипидами. Кувана (*Kuwana*) и соавт.<sup>6</sup> смогли выделить  $\beta_2$ -ГП1-специфичные антитела CD4(+) и антиген лейкоцитов человека (HLA) II класса, ограничивающий аутореактивность Т-клеток. Они обладают способностью предпочтительного распознавания антигенного пептида, содержащего основной, связанный с фосфолипидами участок и обладающего способностью к стимуляции В-клеток, которые вырабатывают патогенные антитела к  $\beta_2$ -ГП1. Интересен факт, что эпитопы некоторых бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* и анатоксин столбняка) гомологичны  $\beta_2$ -ГП1 и могут индуцировать выработку антител к  $\beta_2$ -ГП1 во время дебюта АФС, в том числе и при невынашивании беременности<sup>7</sup>. Похожие механизмы молекулярной мимикрии могут иметь различные вирусы (ВИЧ-1, вирусы гепатитов А, В, С). Однако большинство антител, вырабатываемых к возбудителям вирусных инфекций, не являются патогенными, поскольку они не зависят от  $\beta_2$ -ГП1 и распознают фосфолипиды напрямую<sup>8</sup>.

Вследствие того что АФА вырабатываются различными путями, они относятся к гетерогенной группе аутоантител<sup>9</sup>. АФА, которые связаны с фосфолипидами, присутствуют в уникальной гексагональной фазе либо самостоятельно, либо в комплексе с протромбином или  $\beta_2$ -ГП1, пролонгируя фосфолипидозависимые показатели свертывания. Они известны как ВАК. Подгруппа АФА, связывающаяся с фосфолипидно-белковым комплексом, может увеличивать или не увеличивать фосфолипидозависимые показатели свертывания. Она включает АКЛ, АФЭ, АФСер, АФХ, АФГ, АФИ и АФК.

На сегодняшний день очевидно, что воспаление, подавление функций трофобласта, переход к реакциям ответа Th1-типа вносят свой вклад в потерю плода<sup>10,11</sup> и, вероятно, приводят к тромбозу и спазму сосудов плаценты. Активация комплемента за счет АФА приводит к образованию C5a-анафилотоксина, который может вызвать тромбоз и повреждение тканей плаценты вследствие воспаления. Взаимодействуя с рецепторами (C5aR) на различных клетках, C5a способствует высвобождению ТФ эндотелиальными клетками, нейтрофилами и моноцитами. Тучные клетки приобретают протромботический фенотип<sup>12</sup>. Кроме того, клетки, активированные C5a, высвобождают медиаторы воспаления, к которым относятся реактивные оксиданты, протеолитические ферменты, цитокины, хемокины и факторы комплемента, которые приводят к оксидантному стрессу и повреждению трофобласта. Цитокины, такие как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, могут быть ответственными за тромбоз сосудов плаценты<sup>13</sup>, в то время как мембраноатакующий комплекс воздействует на эндотелиальные клетки и активирует тромбоциты, что в итоге приводит к лизису плацентарных клеток<sup>14,15</sup>. В зависимости от степени повреждения наступает либо внутриутробная гибель, либо ЗРП. Помимо этого, некоторые АФА напрямую воздействуют на клетки трофобласта. Данное воздействие может повлиять на течение беременности из-за подавления нормального функционирования фосфолипидов<sup>16</sup>. Фосфолипиды отвечают за разделение клеток трофобласта, гормональную секрецию и инвазию трофобласта. АФЭ могут влиять на имплантацию и деление клеток во время эмбриогенеза<sup>17</sup>. АФСер могут ингибировать процесс синцитиализации путем

блокирования фосфатидилсерина, обычное действие которого направлено на молекулярную адгезию для обеспечения слияния клеток трофобласта<sup>18</sup>. Он также снижает секрецию ХГЧ, возможно, за счет подавления сигнальной передачи факторов, способствующих его выработке<sup>19</sup>. Наконец, антитела к  $\beta_2$ -ГПИ могут снижать уровень высвобождения гонадотропина — гормона, от которого зависят экспрессия мРНК ХГЧ и синтез белков<sup>20, 21</sup>.

Результатом выработки цитокинов является сдвиг иммунного ответа в сторону Th1-типа: АФА могут служить причиной аборта изменяя продукцию цитокинов. У мышей с экспериментальным АФС было обнаружено снижение уровней иммунотрофных плацентарных цитокинов (ИЛ-3 и ГМ-КСФ)<sup>22</sup>. Кроме того, воспалительные реакции, направленные против фосфолипидов и модифицированные в результате оксидантных проявлений, могут способствовать возникновению иммунного ответа по Th1-типу при взаимодействии организма матери и плода, что не благоприятствует беременности. *Buttari и соавт.*<sup>23</sup> показали, что *in vitro* окисляемый  $\beta_2$ -ГПИ взаимодействует с дендритными клетками и стимулирует секрецию ими цитокинов, которые отвечают за Т-клеточный ответ (ИЛ-12, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10). Среди них стоит отметить ИЛ-12 — провоспалительный цитокин, который отвечает за формирование связи между врожденным и приобретенным иммунитетом, способствует продукции ИФН- $\gamma$  и дифференцировке Th1-клеток. В периферической крови пациенток с АФС и наличием в анамнезе тромбозов и потерь плода был обнаружен Th1-профиль  $\beta_2$ -ГПИ аутореактивных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток<sup>24</sup>.

Уточнение иммунологического механизма действия АФА привело к формированию нового подхода к лечению в целях профилактики абортов, вызванных действием АФА. Одним из таких подходов является внутривенное введение IgG, что приводит к иммуномодуляции и нейтрализации АФА. Для модуляции воспалительной реакции, причиной которой были АФА, было предложено использовать статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)\*.

### **АУТОИММУННЫЕ АБОРТЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМИ АНТИТЕЛАМИ**

Наконец, к потере плода у женщин со спонтанными абортами, причиной которых являются аутоиммунные нарушения, может предрасполагать генетический фон. *Beer и соавт.*<sup>25</sup> сообщили об увеличении активности HLA-DQA1\*0501 аллеля (в настоящее время классифицируется как 05:05) у женщин с ПНБ и положительными результатами тестирования на АФА. Они предположили, что плоды, совместимые со своей матерью по этому аллелю, по причине своей аутоиммунности являются чужеродными для матери, что способствует выработке у нее АФА, когда происходит потеря беременности. Это делает женщину предрасположенной к выкидышу при последующей беременности<sup>26</sup>. Однако автору не удалось подтвердить эти предположения<sup>27</sup>.

### **АЛЛОИММУННЫЕ АБОРТЫ**

Наблюдения показывают, что при некоторых потерях беременности эмбрион инфильтрируется лимфоцитами и очаги поражения, обнаруживаемые в плаценте, напоминают аллогенные реакции, определяемые при трансплантации органов, — плод отторгается матерью<sup>28</sup>. Для оценки механизмов,

\* Доказательной базы не имеет. — *Примеч. ред.*

которые приводят к подобным прерываниям беременности, необходимо знать природу иммунного ответа при нормальной беременности, так как его нарушения приводят к аллогенным реакциям, направленным против плода.

### ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Зародыш является полуаллогенным трансплантатом, поскольку он имеет генетический и антигенный набор, полученный как от матери, так и от отца. Несмотря на то что аллоантигены плода, кодируемые генами, унаследованными от отца, должны спровоцировать материнский ответ и привести к потере плода, в нормальных условиях этого не происходит. Этот иммунологический парадокс беременности считается результатом особого иммунного ответа женщины. Более 50 лет этот вопрос представляет собой проблему для иммунологов, занимающихся репродуктологией, которые пытаются понять иммунологические механизмы отторжения плодного яйца.

#### Реакция сохранения

Первое достоверное объяснение толерантности организма матери к плоду предполагает, что в аллогенных реакциях, таких как трансплантация и беременность, иммунный ответ является биполярным, при этом он может быть как губителен, так и благоприятен для клеток-мишеней, экспрессирующих аллоантигены. Губительный эффект (реакция отторжения, наблюдаемая при трансплантации) характеризуется действием цитотоксических антител и цитотоксических клеток, которые разрушают антигенные цели. Благоприятный эффект (реакция сохранения) характеризуется преобладанием гуморального ответа, который может контрастировать с реакцией отторжения и оказывать благоприятное действие на антигенные мишени<sup>29</sup>. Во время беременности преобладают реакции сохранения над реакциями отторжения, когда повышение уровня не связанных с комплементом антител и клеток-супрессоров способствует принятию эмбриона. Это позволяет избежать лизиса клеток, обусловленного комплементом, путем блокирования аллогенных реакций либо путем связывания аллоантигенов, либо через функцию сетевых взаимодействий «идиотип—антиидиотип»<sup>30</sup>. Если нарушается регуляция сосуществующих, но подавленных реакций отторжения, это может привести к отторжению эмбриона. Предположение, согласно которому толерантность к плоду возникает при преобладании реакции сохранения над реакцией отторжения, является результатом большого количества исследований, направленных на изучение механизмов этого специфического ответа.

#### Иммунный ответ Th2-типа

В 1987 г. Вегманн (*Wegmann*)<sup>31</sup> представил иммуотрофическую теорию, согласно которой нормальное развитие плаценты является результатом воздействия цитокинов (иммуотрофических цитокинов плаценты, таких как ГМ-КСФ, ТФР-β и ИЛ-3). В 1993 г. *Wegman и соавт.*<sup>32</sup> предположили, что во время беременности происходит изменение Th1- (Th1)/Th2-равновесия, при этом Th2-тип цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) преобладает над цитокинами Th1-типа (ИЛ-2, ИФН-γ), что способствует развитию эмбриона благодаря активации роста и функционирования плаценты, а также предупреждения неблагоприятных цитотоксических реакций, направленных против трофобласта.

Хорошо известна роль цитокинов в системе взаимодействия «мать—плод». В то же время, являясь антигенным стимулом для трофобласта, материнские

клетки стимулируют усиление иммунного ответа. Точные факторы, определяющие сдвиг в сторону клеток Th2-типа, остаются невыясненными. Оценка нескольких антигенных систем, которые экспрессируются в трофобласте (молекулы МНС, антигены эритроцитов, белки регуляторов комплемента, Fc-рецепторы, различные изоферменты, молекулы адгезии, белок R80K и т.д.), специфических антигенов не выявила<sup>33</sup>. Тем не менее было выявлено, что специфические трофобластные молекулы, как и различные белки, вырабатываемые трофобластом, участвуют в модулировании цитокинов с преимущественной экспрессией цитокинов Th2-типа. Возникло предположение, что белок теплового шока, специфический для беременности, —  $\beta_1$ -гликопротеин и молекулы неклассического МНС класса I HLA-G выступают в качестве стимуляторов макрофагов эндометрия, в результате чего происходит выработка ИЛ-10, увеличивающего сдвиг в сторону Th2-ответа<sup>34</sup>. Децидуальные клетки также могут вырабатывать в большом количестве цитокины Th2-типа после взаимодействия с молекулами CD1d трофобласта. Они представляют гликолипидные антигены специфическим клеточным популяциям, которые имеют рецепторы NK- и Т-клеток<sup>35</sup>. Кроме того, связывание фактора, ингибирующего лейкемию (продуцируемого децидуальными клетками), с соответствующим рецептором (ЛИФ-Р) на синцитиотрофобласте способно активизировать рост плаценты и дифференцировку в сторону Th2-сдвига<sup>36</sup>. Наконец, ХГЧ, продуцируемый трофобластом, приводит к выработке прогестерона желтым телом. С помощью иммунорегуляторного протеина, известного как ПИБФ, прогестерон может индуцировать выработку ИЛ-4  $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитами и, таким образом, усиливать Th2-ответ<sup>37</sup>.

### Цитокины и гормональная сеть

Теория о наличии только Th2-сдвига упрощает представление о цитокин-обусловленном механизме усиления взаимодействия в системе «мать—плод», поскольку как Th1-, так и Th2-цитокины необходимы на разных стадиях развития плода. Так, Th1-провоспалительные цитокины требуются на ранних сроках беременности и в ее конце, а Th2-противовоспалительные цитокины необходимы в середине беременности<sup>38</sup>. ИФН- $\gamma$ , который является Th1-цитокином, играет значимую роль в обеспечении имплантации, способствуя развитию сосудов и реконструкции спиральных маточных артерий, необходимых для обеспечения имплантации и успешной гестации<sup>39</sup>. Различные клеточные популяции обеспечивают продукцию не только цитокинов Th2, но и Th1, а также выработку остальных цитокинов (например, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18), хемокинов и факторов роста, которые контролируют локальную дифференцировку и активацию иммунных клеток. Цитокины, контролирующие сдвиг в сторону Th1-ответа (например, ИЛ-12), обнаруживаются вместе с теми, которые обеспечивают Th2-ответ (ИЛ-10), и все они, возможно, контролируются первичными регуляторными факторами на конкурентной основе. Выполнение этой регуляторной и конкурентной роли первоначально было возложено на гормоны (такие как ХГЧ, прогестерон, релаксин), секреция которых находится под влиянием цитокинов. В то же время выработка цитокинов находится под гормональным контролем.

### Регуляторные Т-клетки и Th17-клетки воспаления

Наше понимание цитокиновой сети и регуляции Th1/Th2-баланса существенно изменилось после признания важной роли двух иммунных факторов

взаимодействия системы «мать—плод» —  $T_{\text{рег}}$ - и Th17-клеток<sup>40</sup>.  $T_{\text{рег}}$ -клетки представляют собой подсемейство иммунорегуляторных Т-лимфоцитов ( $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ ), которые или вырабатываются в тимусе, или образуются в результате активации наивных  $CD4^+$ -Т-клеток путем антигенной стимуляции под воздействием ТФР- $\beta$ <sup>41</sup>. Эти клетки играют центральную роль в обеспечении толерантности, так как они могут подавлять пролиферацию и продукцию цитокинов через  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -Т-клетки, продукцию антител В-клетками, влиять на цитотоксическую активность НК-клеток и созревание дендритных клеток<sup>42</sup>. Уникальным свойством  $T_{\text{рег}}$ -клеток является их способность индуцировать толерантность к инфекциям путем предоставления клеткам целевых супрессивных возможностей и способность ингибировать нисходящие этапы иммунного каскада (феномен «супрессии свидетеля»)<sup>43</sup>.

Первые данные, что индуцированные беременностью  $T_{\text{рег}}$ -клетки играют жизненно важную роль в формировании материнской толерантности у аллогенных мышей и человеческого плода, появились в 2004 г. *Aluvihare u соавт.*<sup>44</sup> продемонстрировали, что во время беременности у мышей наблюдается системное высвобождение  $T_{\text{рег}}$ -клеток, которые могут подавлять агрессивные аллогенные реакции, направленные против плода. *Sasaki u соавт.*<sup>45</sup> показали, что на ранних сроках беременности децидуальная оболочка содержит большое количество  $CD4^+CD25$ -«яркие»-Т-клеток, что может привести к подавлению пролиферации аутологичных  $CD4^+$ -Т-клеток. В образцах, полученных при спонтанных абортах, их содержание было значительно ниже по сравнению с таковыми в результате искусственных абортов. *Somerset u соавт.*<sup>46</sup> обнаружили, что количество  $CD25^+CD4^+$  (Foxp3 мРНК<sup>+</sup>)  $T_{\text{рег}}$ -клеток, которые подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro* путем аллогенной стимуляции, повышается в периферической крови на ранних сроках беременности, достигая пиковых значений во II триместре, и снижается после родов. Вследствие этого *Zenclussen u соавт.*<sup>47</sup> получили возможность предупредить реакцию отторжения плода на модели аборта у мышей (СВА/JхDВА/2) путем введения им  $T_{\text{рег}}$ -клеток от мышей с нормальной беременностью, и показали, что перенос клеток повышал экспрессию прогестероновых рецепторов на децидуальных клетках.

Исследования на мышах и людях показали, что децидуальные  $T_{\text{рег}}$ -клетки образуются путем активации и пролиферации регуляторных клеток тимусного происхождения в дренажных лимфатических узлах матки<sup>48</sup>, а также путем выборочного выделения плодоспецифичных  $CD4^+CD25$ -«яркие»-клеток из периферической крови<sup>49</sup>. Перед имплантацией (возможно, во время фолликулярной фазы) в лимфатических узлах происходит накопление гормонозависимых  $T_{\text{рег}}$ -клеток. В начале беременности в ответ на отцовские антигены, полученные из семенной жидкости, отмечается превращение наивных  $CD4^+$ -клеток в  $T_{\text{рег}}$ -клетки<sup>50</sup>. Во время беременности периферическая экспансия и/или преобразование клеток Foxp3<sup>-</sup> в Foxp3<sup>+</sup> происходит под воздействием аллогенных антигенов плода<sup>51</sup>. *Saito u соавт.*<sup>40</sup> предложили модель экспансии, пролиферации и мобилизации из влагалища к беременной матке зависящих от отцовских антигенов  $T_{\text{рег}}$ -клеток. Дендритные клетки получают отцовские антигены из семенной жидкости после коитуса и представляют их наивным регуляторным Т-клеткам тимусного происхождения, которые в результате становятся антигеноспецифичными по отношению к отцовским антигенам. Они размножаются и перемещаются по беременной матке с помощью хемокинов<sup>52,53</sup> и ХГЧ-индуцированного<sup>54</sup> хемоаттрактантного

механизма. Ур-регуляция транскрипции фактора Foxp3 дает возможность децидуальным регуляторным Т-клеткам проявить свой эффект подавления на децидуальные иммунные клетки и передать супрессивные способности и возможность ингибировать нисходящие этапы в материнском иммунном каскаде, направленном против плода. Однако этот механизм до конца не определен. Если брать за основу имеющиеся у нас знания схемы действия  $T_{reg}$ -клеток, можно ожидать, что децидуальные  $T_{reg}$ -клетки обеспечивают контроль за эффекторными клетками через механизмы, связанные с действиями цитокинов, или механизмы прямого (клетка к клетке) контакта с клетками-мишенями. Путем секреции ингибирующих цитокинов (ТФР- $\beta$ , ИЛ-10 и ИЛ-35) и потребления цитокинов  $\gamma$ -семейства (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15) децидуальные  $T_{reg}$ -клетки могут приводить к подавлению активности и экспансии обычных Т-лимфоцитов, ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов, усиливать проявления Т-клеточного апоптоза и модулировать функцию децидуальных дендритных клеток<sup>55,56</sup>. ИЛ-10 ингибируют дополнительную регуляцию экспрессии МНС и костимуляторных молекул дендритных клеток (ослаблением взаимодействия между Т-клетками и уменьшением способности представлять антиген), подавляют высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12, и дополнительно регулируют экспрессию ингибиторных молекул.  $T_{reg}$ -клетки также могут оказывать цитолитическое действие по отношению к децидуальным Т-клеткам-мишеням и дендритным клеткам путем секреции гранзимов и перфорина<sup>57</sup>. Контактная супрессия является результатом связывания ряда поверхностных молекул Т-регуляторов и эффекторных клеток. Галектин-1 способствует апоптозу активированных Т-клеток<sup>57</sup>. Ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3 — *Lymphocyte Activation Gene-3*) модулирует фенотип и функции дендритных клеток<sup>58</sup>. Программирующий гибель клеток лиганд 1 (PDL1 — *Programmed Death Ligand 1*) способствует апоптозу антигеноспецифичных активированных клеток матери и предупреждает накопление в лимфатических узлах плода антигеноспецифичных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток<sup>59</sup>. Антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4 — *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) осуществляет down-регуляцию экспрессии костимуляторных молекул (CD80, CD86) на дендритных клетках и увеличивает иммуносупрессивный катаболизм триптофана в децидуальных клетках<sup>60</sup>. Предполагается, что соединение с лигандом CTLA-4 необходимо для формирования иммуносупрессивной среды в системе взаимоотношения «мать—плод», поскольку он индуцирует экспрессию триптофан-разрушающего фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО) на дендритных клетках и контролирует баланс между  $T_{reg}$ - и Th1-клеточным ответом<sup>61</sup>. ИДО является мощной регуляторной молекулой, известной в качестве ингибитора Т-клеточной активации путем индукции выработки проапоптотических метаболитов из катаболитов триптофана и подавления Т-клеток<sup>62</sup>. Таким образом, двунаправленный обмен сигналами между  $T_{reg}$ - и дендритными клетками может быть одним из способов обеспечения инфекционной толерантности, поскольку  $T_{reg}$ -клетки могут побудить дендритные клетки к экспрессии ИДО, оказывая тем самым подавляющее действие на соседние Т-клетки.

Новой областью, представляющей интерес для изучения, являются отношения между  $T_{reg}$ -клетками и провоспалительным ИЛ-17, которые вырабатывают Т-клетки (Th17)<sup>40,63</sup>. Th17-клетки недавно были описаны как ключ к подсемейству эффекторных Т-клеток. Это поменяло наши представления

об иммунной регуляции, иммунном патогенезе и иммунной защите. Они представляют собой третью составляющую Т-клеточной трилогии, и их развитие, по всей видимости, связано с расширением диапазонного ряда патогенов, отличающихся от тех, которые являются мишенью для Th1- и Th2-ответа<sup>64</sup>. У человека Th17-клетки образуются путем дифференцировки наивных Т-клеток в ответ на комбинацию сигналов цитокинов, в отличие и в противоположность цитокинам, которые имеют Th1- и Th2-происхождение (ТФР- $\beta$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-23)<sup>65</sup>. Эти клетки экспрессируют CCR6, ИЛ-23R, а также ИЛ-12R $\beta_2$  и CD161. Характеризуются они выработкой определенного вида эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17 (или ИЛ-17A), ИЛ-17F, ИЛ-21. Кроме того, они могут индуцировать продукцию ИФН- $\gamma$  в дополнение к ИЛ-17A в присутствии ИЛ-12<sup>66</sup>.

Имеется мало данных об аллогенной модели беременности. В то же время экспансия Th17 может представлять собой преграду в отношении установления материнской толерантности из-за взаимного антагонизма и изменчивости между T<sub>рег</sub>- и Th17-клетками. Эти два подсемейства клеток, которые, судя по всему, имеют общее происхождение, подвергаются выраженному влиянию со стороны цитокинового окружения (в частности, отношения ИЛ-6 к ТФР- $\beta$ ), в котором происходит прайминг Т-клеток<sup>67</sup>. При отсутствии ИЛ-6 ТФР- $\beta$  подавляет преобразование наивных Т-клеток в Th17-клетки, в то время при его наличии это преобразование происходит. T<sub>рег</sub>-клетки выступают в качестве индукторов преобразования, а также сами могут превращаться в Th17-клетки. Помимо ТФР- $\beta$  и ИЛ-6, другие факторы также могут оказывать влияние на антагонизм между T<sub>рег</sub>- и Th17-клетками. ИЛ-1 может индуцировать Th17-клетки в противоположность регуляторным Т-клеткам<sup>68</sup>. Было также показано, что ИДО оказывает блокирующее действие на превращение T<sub>рег</sub>-клеток в Th17-клетки<sup>69</sup>. Исследования<sup>70</sup> показали, что уровень ИЛ-17 был значительно выше у пациенток с неизбежной потерей беременности по сравнению с нормально протекавшей. При замершей беременности без клинических симптомов такой разницы не наблюдалось. Кроме того, экспрессия ИЛ-17 скорее может быть механизмом изгнания плода, чем причиной выкидыша. Модель Th1/Th2 представляет собой структурную основу для понимания иммунных механизмов и материнской толерантности во время беременности. Несмотря на это, взаимный антагонизм и изменчивость между T<sub>рег</sub>- и Th17-клетками отражает наличие тонкого баланса между подавляющим или провоспалительным иммунными исходами в системе взаимодействия «мать—плод», а также исключительную важность цитокинового окружения в обеспечении успешности беременности.

### **Другие механизмы повышения толерантности плода**

Th2-цитокины и T<sub>рег</sub>-клетки обеспечивают иммунный ответ при нормальной беременности, однако существует много различных механизмов, действующих локально или дистанционно и обеспечивающих толерантность и адаптивную иммунную защиту материнского организма по отношению к полуаллогенному трансплантату. Таким образом, толерантность модулируется через кумулятивное воздействие ПИФ, экспрессию молекул на трофобласте, а также децидуальные иммунные клетки. Изменения метаболических факторов, гормонов и цитокинов во время овуляции, полового акта и оплодотворения являются результатом локальной иммуносупрессии в половых

путях матери. Тем самым осуществляется подготовка матки к имплантации бластоцисты<sup>71</sup>. Молекулы трофобласта могут быть специфически распознаны материнскими иммунными клетками как аллоантигены или могут действовать как молекулы, представляющие антиген, либо выполнять функции подавления или иммуномодуляции. Децидуальные иммунные клетки могут регулировать иммунный ответ не только путем выработки цитокинов и факторов роста, но также за счет специфического распознавания молекул трофобласта, подавлением цитотоксических реакций и токсичности НК-клеток.

В качестве факторов, способствующих развитию толерантности плода, было предложено несколько специфичных иммуносупрессивных и блокирующих токсичность механизмов. Сперма может усиливать локальную иммуносупрессию с помощью простагландинов, в то время как ТФР-β, содержащийся в семенной жидкости, может быть источником необходимых антигенных и экзогенных сигналов для накопления T<sub>reg</sub>-клеток в матке, продукции ростовых факторов (ГМ-КСФ) маточным эпителием и инициации соответствующего иммунного ответа матери на зародыш в случае, если беременность наступила<sup>72</sup>. Трофобласт может предотвратить активацию плацентарных иммунных клеток или индуцировать апоптоз активированных клеток. Врожденная иммунная система матери, которая первая противостоит эмбриону, активно реагирует с развитием воспалительного ответа, обусловленного воздействием на толл-подобные рецепторы (TLR), экспрессированные на клетках трофобласта. Этот ответ способствует развитию децидуальной оболочки и трофобласта и может индуцировать толерантность<sup>38,54</sup>. ИДО, экспрессируемая клетками трофобласта, может катаболизировать триптофан в Т-клетках матери, что предохраняет их от активации летального иммунного ответа, направленного против плода<sup>73</sup>. Экспрессия молекул CD95-L (FasL) на трофобласте и их взаимодействие с CD95 (Fas), экспрессия которых отмечается на децидуальных клетках, защищает клетки трофобласта от индукции апоптоза в результате активации CD95<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов<sup>74</sup>. Считается, что модуляция местного иммунитета плаценты во время беременности обеспечивается HLA-G, который экспрессируется вневорсинчатым цитотрофобластом, проникающим в децидуальную ткань и спиральные артерии матери, как это делают и ворсины цитотрофобласта (растворимая форма). Растворимые изоформы HLA-G1 могут играть важную роль в имплантации, в то время как HLA-G индуцирует апоптоз активированных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, снижая регуляцию пролиферации Т-хелперов и модулируя секрецию НК-цитокинов при их взаимодействии со специфическими рецепторами<sup>75</sup>. Под контролем T<sub>reg</sub>-клеток антигены децидуальной оболочки больше экспрессируют активацию выработки противовоспалительных цитокинов, чем провоспалительных. Их иммуносупрессивное действие ограничено объемом возможностей представления антигенов<sup>76</sup>.

### **Роль НК-клеток в сохранении беременности**

НК-клетки являются частью иммунной системы и имеют набор разнообразных рецепторов, которые принадлежат к пяти семействам: KIR (Ig-подобные рецепторы киллерных клеток), NCR (естественные рецепторы цитотоксичности), ILT/LIR (Ig-подобные транскрипты), CD94/NKGs и NKG2D<sup>77-79</sup>. При спонтанных абортах доля иммуносупрессивного НК-подкласса снижена по сравнению с нормальной беременностью. Прогестерон, пролактин, ХГЧ

и растворимый HLA-G1 могут способствовать развитию толерантности плода за счет индукции выработки иммуносупрессивного подкласса NK-клеток<sup>80</sup>.

NK-клетки децидуальной оболочки (CD3-CD16-CD56<sup>+</sup>-«яркие») являются основными клетками в популяции децидуальных клеток с начальных стадий беременности и на протяжении I триместра. Учитывая их возрастающее количество и наличие прямого контакта с трофобластом в период инвазии, можно признать, что они играют значимую роль в установлении нормальной беременности. Существует доказательство, что активация NK-клеток матки совпадает с имплантацией бластоцисты и децидуализацией, при этом эти клетки начинают вырабатывать ИФН- $\gamma$ , перфорин и другие молекулы, в том числе факторы ангиогенеза. Таким образом, они могут ограничивать инвазию трофобласта благодаря своей цитотоксической активности, а также инициировать нестабильность сосудов и ремоделирование децидуальных артерий путем увеличения притока крови к фетоплацентарной единице<sup>44</sup>. Кроме того, децидуальные NK-клетки могут вовлекаться в цитокин-посредованную иммунорегуляцию материнского иммунного ответа путем выработки цитокинов Th2-типа и факторов роста, что приводит к усилению плаценты и развитию местной иммуносупрессии и иммуномодуляции<sup>81,82</sup>. С помощью рецепторов децидуальные NK-клетки могут распознавать отдельные эпитопы HLA-молекул I класса, экспрессируемые на трофобласте в период инвазии. Интересно, что специфические лиганды для большинства рецепторов являются неклассическими молекулами G и E HLA класса I, а также классическим антигеном C HLA класса I, который экспрессирует только молекулы HLA на вневорсинчатом пространстве трофобласта. Кроме того, некоторые из рецепторов, распознающих эпитопы HLA-G и HLA-C, избирательно экспрессируются на децидуальных NK-клетках. Специфическое взаимодействие рецепторов NK-клеток с антигенами трофобласта привело к концепции распознавания эмбриона через NK-клеточную систему аллогенного распознавания. Высокоаффинные взаимодействия между рецепторами NK-клеток и их лигандами могут способствовать самооповещению о цитотоксичной активации NK-клеток (ответ по Th1-типу) или об ингибировании активации и защите трофобласта (ответ по Th2-типу). Какой из двух ответов будет преобладать, зависит от действия ингибиторных рецепторов, действие которых превалирует над деятельностью рецепторов активации. Таким образом, если ингибиторные рецепторы децидуальных NK-клеток распознают свои специфические лиганды на трофобласте, скорее всего, возникнет подавление активации децидуальных NK-клеток, которое привело бы к повреждению трофобласта. С другой стороны, децидуальные NK-клетки могут привести к развитию анитрофобластной активности<sup>83</sup>. В большинстве исследований значимости рецепторов децидуальных NK-клеток в сохранении беременности акцентировали внимание на взаимодействии с вовлечением молекул HLA-G, поскольку они представлены в ткани плаценты в ограниченном количестве. HLA-G, как было показано, являются лигандами, по крайней мере, трех ингибиторных рецепторов, и экспрессия некоторых изоформ HLA-G способствует защите клеток трофобласта от лизирующего действия активированных цитотоксических клеточных клонов<sup>84</sup>. Тем не менее контроль за анитрофобластной активностью децидуальных NK-клеток в основном является результатом совокупного взаимодействия некоторых рецепторов материнских децидуальных NK-клеток с различными собственными и чужеродными молекулами

I класса, проявляющимися в HLA-гаплотипах с экспрессией на трофобласте. Среди различных взаимодействий NK-рецепторов с их соответствующими противоположными сторонами на трофобласте, взаимодействия между ингибиторными рецепторами семейства KIR (KIR<sub>инг</sub>) и их лигандами молекул HLA-C проявляются главным образом в том, что они включаются в функцию NK-системы аллогенного распознавания беременности<sup>85</sup>. Учитывая различия как в ингибиторных рецепторах семейства KIR, так и в аллотипах HLA-C у людей, не являющихся генетически родственными, каждая беременность представляет собой различные комбинации материнских KIR<sub>инг</sub>-рецепторов на децидуальных NK-клетках и собственных, и чужеродных аллотипов HLA-C на трофобласте. Предполагается, что эта комбинация должна обеспечивать надлежащее взаимодействие рецепторов с лигандами для ингибирования антитрофобластной активности децидуальных NK-клеток, благоприятствуя, таким образом, беременности.

В недавнем пилотном рандомизированном контролируемом исследовании<sup>86</sup> была оценена возможность скрининга и лечения женщин с привычным невынашиванием. Биопсию эндометрия проводили 160 женщинам на 5–9-й день после определения пика уровня лютеинизирующего гормона. У 72 из них была обнаружена высокая концентрация NK-клеток в матке (>5%). Некоторые другие исследования показали, что у женщин с перенесенным абортom и нормальным кариотипом эмбриона отмечается повышение содержания NK-клеток в периферической крови<sup>87,88</sup>.

### ИММУНОПАТОЛОГИЯ АЛЛОИММУННЫХ АБОРТОВ

В отличие от нормально протекающей беременности при спонтанном аборте отмечаются преобладание Th1-типа иммунного ответа или нарушенная продукция цитокинов Th2-типа<sup>89</sup>. Реагируя на зародыш или другие антигены, децидуальные лимфоциты начинают вырабатывать провоспалительные цитокины Th1-типа, такие как ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , которые оказывают негативное влияние на развитие эмбриона. Отторжение плода происходит в результате иммуноиндуцированного воспаления (реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая приводит к лимфоцитарной инфильтрации трофобласта), деградациии тканей (цитотоксической реакции, которая происходит в результате повреждения трофобласта NK-клетками и цитотоксическими антителами, вырабатываемыми специфической субпопуляцией В-лимфоцитов) и коагуляции (нарушения регуляции протромбиназы fgl2, что приводит к возникновению васкулита, нарушающего кровоток матери в области имплантируемого эмбриона)<sup>34,81</sup>. В дополнение к ответу Th1-типа к аборту может привести нарушение других механизмов, включающихся в поддержание ответа при нормальной беременности (например, нарушение катаболизма триптофана<sup>90</sup> или снижение активности апоптоза)<sup>91</sup>.

К сожалению, конкретный механизм, который мог бы выступить в роли причины отторжения плода, все еще не определен, поскольку не выяснен механизм, являющийся основополагающим в обеспечении нормального развития беременности. Мы предполагаем, что нарушения одного или нескольких механизмов, обеспечивающих толерантность при нормальной беременности, могут возникать в стрессовых ситуациях и приводить к отторжению плода. Эти нарушения могут включать: а) отсутствие иммуносупрессивных проимплантационных факторов в половых путях; б) отсутствие иммуноза-

висимой специфической супрессии в системе взаимодействия «мать—плод»; в) недостаточная экспрессия или нарушенное распознавание трофобластических и иммунорегуляторных молекул децидуальными клетками, включая нарушения в системе аллогенного распознавания НК-клеток.

По отдельности или в комбинации вышеперечисленные нарушения могут привести к дисрегуляции хрупкого баланса материнской толерантности к эмбриону и привести к его отторжению (рис. 27.1).

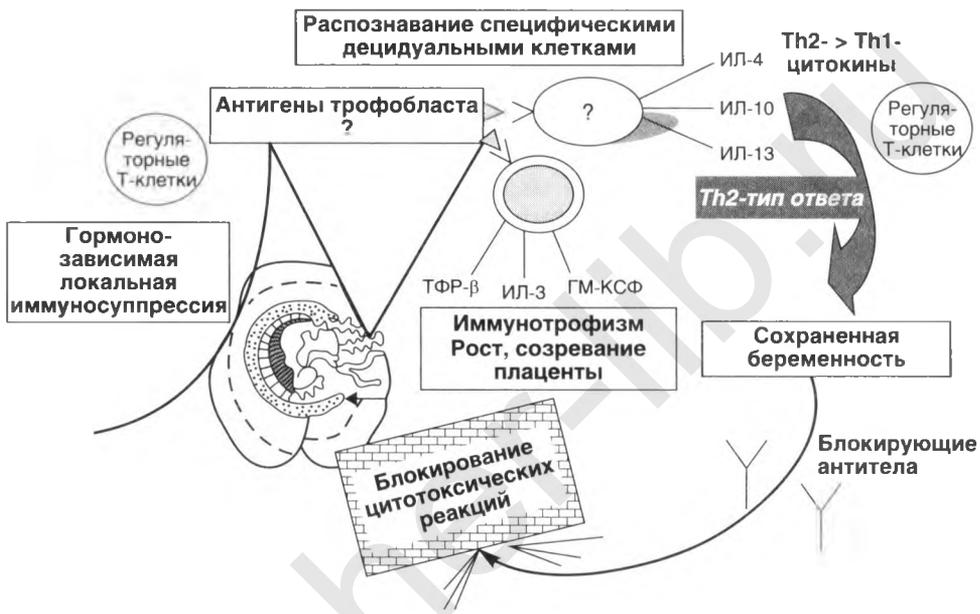


Рис. 27.1. Иммунологические механизмы нормальной беременности. ИЛ — интерлейкин; Th — Т-хелперы; ТФР-β — трансформирующий фактор роста-β; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; T<sub>рег</sub> — регуляторные Т-клетки

ПИФ приводят к локальной иммуносупрессии в половой системе и подготавливают эндометрий к принятию полуаллогенного эмбриона.

- В гормонозависимой материнской и внутриутробной среде происходит иммуносупрессия (включая преобладание T<sub>рег</sub>- над Th17-клетками), специфические децидуальные клетки распознают специфические молекулы на трофобласте.
- Активированные децидуальные клетки вырабатывают факторы роста (ГМ-КСФ, ТФР-β, ИЛ-3), что приводит к усилению роста плаценты (иммунотрофизм).
- Специфические лимфоциты беременной также активируются и начинают вырабатывать противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), таким образом, формируется Th2-тип иммунного ответа.
- Вырабатываемые антитела блокируют цитотоксические реакции, которые могут причинить вред плоду.

При потерях беременности (рис. 27.2) могут отсутствовать повышающие толерантность ПИФ. Антигены трофобласта могут экспрессироваться неправильно, распознавание трофобластических антигенов и/или имму-

норегуляторных молекул нарушается. Подавляется функция  $T_{reg}$ -клеток, Th1-клетки начинают вырабатывать провоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ ), что обуславливает Th1-тип иммунного ответа. При отсутствии блокирующих факторов цитотоксические антитела и цитотоксические клетки (в основном НК-клетки) разрушают трофобласт.



Рис. 27.2. Иммунологические механизмы аборта

### Факторы, индуцирующие Th1-ответ при аборте

Несмотря на то что иммунопатологические основы преобладания Th1-ответа при абортах неизвестны, широко распространено мнение, что такие факторы, как стресс, инфекции, аутоиммунные факторы, а также генетические причины могут послужить причиной потери беременности, вызванной цитокинами Th1-типа.

Стресс может воздействовать на эндокринную систему (кортикотропин-рилизинг-гормон, адренкортикотропный гормон, прогестерон), что вызывает иммунный сдвиг в сторону abortогенного Th1-цитокинового профиля<sup>92</sup>. Tometten и соавт.<sup>93</sup> при изучении стресс-индуцированных абортoв у мышей на модели линии CBA/J  $\times$  DBA/2J обнаружили, что потеря плода была результатом нейрогенного воспалительного ответа и создания Th1-цитокинового профиля в децидуальной оболочке. Ими было высказано предположение, что стресс провоцирует высвобождение тахикинина I (ранее известного как субстанция P) в систему взаимодействия «мать—плод», в результате чего локально и в эндотелии повышается уровень фактора роста нервов- $\beta$  (NGF- $\beta$  — *Nerve Growth Factor- $\beta$* ), который вызывает нейрогенную воспалительную реакцию. Впоследствии повышенная экспрессия NGF- $\beta$  в матке сдвигает иммунную систему в сторону воспалительного Th1-ответа путем дополнительной регуляции молекул адгезии.

Потери беременности, вызванные цитокинами Th1-типа, могут происходить также под воздействием бактериальных эндотоксинов (ЛПС, липо-

полисахарид)<sup>94</sup>. Th1-ответ индуцируется инфекционными агентами, когда они распознаются специфичными децидуальными Т-клетками, несущими Vδ2-рецепторы, которые в результате активации вырабатывают abortогенные цитокины. *Barakonyi и соавт.*<sup>95</sup> показали, что в периферической крови женщин с ПНБ γδ<sup>+</sup>-Т-клетки преимущественно экспрессировали комбинацию Vγ9 Vδ2 TcR. Эта комбинация Т-клеток, как известно, предназначена для распознавания непептидных органофосфатных и алкиламиновых антигенов, а также для удаления бактерий и паразитов. Среди женщин с необъяснимыми потерями беременности мы провели исследование отклонений в сторону этих клеток и у большинства из них нашли недиагностированные генитальные и даже системные бактериальные инфекции<sup>96</sup>.

Цитокиновый баланс определяется генами матери, которые регулируют ответ на стресс, воздействие ЛПС и унаследованных от отца антигенов трофобласта<sup>34</sup>. Помимо этого, генный полиморфизм цитокинов (например, ФНО, ИФН-γ) у женщин с привычным невынашиванием связан с наличием Th1-иммунитета к трофобласту. Тем не менее некоторые исследования взаимоотношений между цитокинами, ангиогенными медиаторами, гормонами, генным полиморфизмом и ПНБ привели к получению противоречивых данных<sup>97</sup>.

Как упоминалось выше, одним из механизмов, через который АФА оказывают разрушающее действие на эмбрион, является развитие воспалительного ответа, в котором участвует ФНО-α, главный фактор индукции ответа Th1-типа. Кроме того, наличие АФА изменяет профиль эндометриальных Т-клеток, результатом чего является гиперсекреция Th1-цитокинов, в частности, ИФН-γ.

### **Регуляторные Т-клетки и Th17-клетки у женщин с привычным невынашиванием беременности**

В работах Сасаки (*Sasaki*) и соавт.<sup>45</sup> впервые было показано, что содержание децидуальных CD4<sup>+</sup>CD25-«ярких»-клеток, которые могут ингибировать пролиферацию аутологичных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, было значимо ниже в образцах, полученных при спонтанных абортах, по сравнению с теми, которые были получены при искусственных абортах. Множество других исследований у женщин с ПНБ показало аналогичные результаты. Уровень T<sub>рег</sub>-клеток не подвержен значимым колебаниям во время менструального цикла. Их количество так же невелико, как и в период постменопаузы, а их способность к подавлению снижена по сравнению с женщинами, входящими в группу фертильного контроля. Содержание T<sub>рег</sub>-клеток в децидуальной оболочке и периферической крови значимо ниже при необъяснимых рецидивирующих спонтанных абортах по сравнению с контрольной группой<sup>98,99</sup>. Нарушение действия T<sub>рег</sub>-клеток при обеспечении фетоматеринской толерантности при спонтанных абортах связано с изменением в ИЛ-6-транссигнальном пути, снижением уровней ТФР-β и ИЛ-2, а также *down*-регуляцией передачи сигналов с помощью ИЛ-2-СТАТ-5<sup>100</sup>.

У пациенток с ПНБ невыясненной этиологии наблюдается повышение уровня Th17-клеток и Th17-цитокинов (таких как ИЛ-17 и ИЛ-23)<sup>101,102</sup>. Накашима (*Nakashima*) и соавт.<sup>103</sup> обнаружили взаимосвязь между количеством децидуальных ИЛ-17<sup>+</sup>-клеток и числом нейтрофилов у женщин со спонтанными абортами и предположили, что эти клетки могут вызывать воспаление на поздних стадиях аборта. Увеличение активности Th17-клеток у пациенток с ПНБ может служить отражением снижения функций T<sub>рег</sub>-клеток, однако

также может стимулировать выработку ИЛ-6 в период субклинических проявлений маточных инфекций и воспаления<sup>104</sup>. Иммунотерапия может привести к восстановлению сниженного количества и ослабленной функции  $T_{\text{рег}}$ -клеток. Перенос  $CD4^+CD25^+ T_{\text{рег}}$  от нормальных беременных самок<sup>47,65</sup> или тех, которые были получены в условиях *in vitro*<sup>105</sup>, в исследовании привел к значимому снижению частоты резорбции плода на модели аборта у мышей  $СВА/J \times DBA/2$ . Было показано, что у женщин с ПНБ иммунотерапия лимфоцитами отца или донора приводит к увеличению количества  $T_{\text{рег}}$ -клеток<sup>106</sup>. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что супрессивная активность  $T_{\text{рег}}$ -клеток, полученных от здоровых людей, возрастает при условии совместного культивирования с IgG для внутривенного введения<sup>107</sup>.

### Роль НК-клеток при спонтанном аборте

Децидуальные НК-клетки являются главной клеточной популяцией, участвующей в процесс аллоиммунного аборта. Под воздействием цитокинов Th1-типа они превращаются в классические НК-клетки, экспрессирующие CD16 ( $CD3-CD16^+CD56^+$ ). Эти клетки могут разрушать трофобласт напрямую путем высвобождения цитолитических субстанций или опосредованно через выработку воспалительных цитокинов<sup>108</sup>. Клинические наблюдения показали, что у женщин, имеющих склонность к абортам, отмечается увеличение количества НК-клеток с обычным типом  $CD3-CD56^+CD16^+$  в матке, а также увеличение в крови количества подсемейств НК-клеток и усиление их активности. При всех спонтанных абортах у них были обнаружены эмбрионы с нормальным набором хромосом<sup>110</sup>.

Прямое увеличение количества и/или активности НК-клеток может быть связано или с инфекционным воздействием, или иметь отношение к системе аллогенного распознавания НК-клеток. *Thomas и соавт.*<sup>111</sup> предположили, что субклиническая форма виремии, вызванной вирусом герпеса, может иметь важное значение в стимуляции НК-клеток в периферической крови у женщин с нарушениями фертильности, которые связаны с антивирусной терапией и снижением уровня НК-клеток. В то же время изгнание эмбриона может произойти в результате нарушения в системе аллогенного распознавания НК-клеток. Наше исследование с участием пар с ПНБ и случаев спорадических аборт позволило предположить, что у женщин с потерями беременности имеется ограниченный набор  $KIR_{\text{инг}}$ -рецепторов или дисбаланс  $KIR$ -рецепторов, способствующих активации Ig-подобных рецепторов киллерных клеток<sup>112,113</sup>. Кроме того, у многих женщин со спонтанными абортами отмечается недостаточное взаимодействие  $KIR_{\text{инг}}$  с молекулами HLA-C трофобласта (из-за несоответствия материнских  $KIR_{\text{инг}}$  плода эпитопу HLA-C). Кроме того, была обнаружена недостаточная связь между ингибиторами  $KIR$  и лигандами HLA-C, что должно было бы обеспечить достаточную степень подавления токсичности НК-клеток<sup>27,43</sup>. Другими авторами было найдено преобладание состояния активации в балансе между ингибирующими и активирующими  $KIR$ -рецепторами, а также во взаимодействии  $KIR/HLA-C$  при потере беременности<sup>114-116</sup>. *Vargas и соавт.*<sup>114</sup> показали, что у женщин, имеющих высокое содержание активированных  $KIR$ -генов, отмечается трехкратное увеличение риска развития повторных потерь беременности. Наконец, более высокий потенциал активации в отношении комбинации материнских  $KIR$  и HLA-C плода был показан в исследовании *Keramitsoglou и соавт.*<sup>117</sup>,

проведенном на абортусах, при этом лиганды HLA-C были генотипированы прямо на клетках трофобласта. Все вышеприведенные данные позволяют предположить, что у женщин с ПНБ могут не подавляться триггерные сигналы для атаки трофобласта, которые получают децидуальные NK-клетки.

Учитывая ведущую роль NK-клеток в повреждении трофобласта, диагностический подход к аллоиммунным абортам ограничен практически только изучением этих клеток. Диагностическое значение различных проводимых тестов [HLA-типирования партнера для определения увеличенного HLA-обмена между ними, определения лимфоцитотоксических антител к отцовским клеткам (антиотцовских антител) (*Anti Paternal Antibodies* — APCA), реакции смешанной культуры лимфоцитов для определения блокирующих антител, изучения Th1/Th2-цитокинового баланса для определения преобладания Th1-ответа] имеет сомнительную ценность. Таким образом, обнаружение дисбаланса NK-клеток (увеличение CD3-CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток) в периферической крови у женщин с ПНБ невыясненной этиологии часто используется в качестве маркера аллоиммунного механизма, лежащего в основе развития спонтанного аборта. Более того, мониторинг NK-клеток используется для оценки эффективности проводимой иммунотерапии.

## ВЫВОДЫ

Две категории потерь беременности (ауто- и аллоиммунного происхождения) не являются состояниями с различной иммунологической природой. АФА могут индуцировать Th1-сдвиг через действие цитокинов и активацию комплемента. Цитотоксические цитокины или NK-клетки, которые играют важную роль в развитии аллоиммунных аборт, могут также оказывать опосредованное влияние и при аутоиммунных нарушениях. В настоящее время считается, что нарушения, наблюдаемые при двух типах аборт, связаны с измененным иммунным ответом, при котором возникают выраженное воспаление и снижение толерантности к ауто- или аллоантигенам плода.

Разделение иммунологических нарушений на аутоиммунные и аллоиммунные помогает объяснить причину определенного количества аборт, которые до этого считались необъяснимыми, выявить кандидатов для иммунологического тестирования и назначения соответствующей терапии. При аутоиммунной потере беременности, особенно если установлена связь с АФА, иммунопатология определена лучше, диагностика относительно проста, а эффективность проводимой терапии хорошо известна. При аллоиммунных абортах патофизиология четко не изучена, диагностическая оценка тестов сомнительна, а мнения об эффективности иммунотерапии остаются противоречивыми.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McIntyre J.A., Coulam C.B., Faulk W.P. Recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1989. Vol. 21. P. 100–104.
2. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.J. et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 352–359.

3. Stern J.J., Coulam C.B. Current status of immunologic recurrent pregnancy loss // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 5. P. 252–259.
4. Gleicher N. Some thoughts on the reproductive autoimmune failure syndrome (RAFS) and Th-1 versus Th-2 immune responses // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 48. P. 252–254.
5. Matzner W., Chong P., Xu G. et al. Characterization of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortions // *J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 33. P. 31–39.
6. Kuwana M., Matsuura E., Kobayashi K. et al. Binding of beta 2-glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells // *Blood.* 2005. Vol. 105. P. 1552–1557.
7. Blank M., Krause I., Fridkin M. et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 797–804.
8. Guglielmone H., Vitozzi S., Elbarcha O. et al. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60. P. 500–504.
9. Lockwood C.J., Rand J.H. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1994. Vol. 49. P. 432–441.
10. Meroni P.L., Borghi M.O., Raschi E. et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011. Vol. 7. P. 330–339.
11. Girardi G., Mackman N. Tissue factor in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss: Thrombosis versus inflammation // *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases.* Vol. 10 / eds R. Cervera, J.C. Reverter, M. Khamashta. Oxford : Elsevier, 2009. P. 69–79.
12. Girardi G. Role of tissue factor in the maternal immunological attack of the embryo in the antiphospholipid syndrome // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 39. P. 160–165.
13. Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage // *Lupus.* 2004. Vol. 13. P. 630–634.
14. Salmon J., Girargi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: A disorder of inflammation // *J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 77. P. 51–56.
15. Cohen D., Buurma A., Goemaere N.N. et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss // *J. Pathol.* 2011. Vol. 225. P. 502–511.
16. Lyden T.W., Vogt E., Ng A.K. et al. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast // *J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 22. P. 1–14.
17. Emoto K., Kobayashi T., Yamaji A. et al. Redistribution of phosphatidylethanolamine at the cleavage furrow of dividing cells during cytokinesis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 12 867–12 872.
18. Adler R.R., Ng A.K., Rote N.S. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR // *Biol. Reprod.* 1995. Vol. 53. P. 905–910.
19. Di Simone N., De Carolis S., Lanzone A. et al. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells // *Placenta.* 1995. Vol. 16. P. 75–83.
20. Di Simone N., Raschi E., Testoni C. et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: Characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 462–467.
21. Shurtz-Swirski R., Inbar O., Blank M. et al. In vitro effect of anticardiolipin autoantibodies upon total and pulsatile placental hCG secretion during early pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1993. Vol. 29. P. 206–210.
22. Fishman P., Bakimer R., Blank M. et al. The putative role of cytokines in the induction of primary antiphospholipid syndrome in mice // *Clin. Exp. Immunol.* 1992. Vol. 90. P. 266–270.
23. Buttari B., Profumo E., Mattei V. et al. Oxidized beta2-glycoprotein I induces human dendritic cell maturation and promotes a T helper type 1 response // *Blood.* 2005. Vol. 106. P. 3880–3887.

24. Visvanathan S., McNeil H.P. Cellular immunity to beta 2-glycoprotein-1 in patients with the antiphospholipid syndrome // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162. P. 6919–6925.
25. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 376–382.
26. Beer A.E., Kwak J.Y.H., Gilman-Sacks A. et al. New horizons in the evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss // *Immunobiology of Reproduction* / ed. J.S. Hunt. New York : Serono Symposia USA, 1994. P. 316–334.
27. Varla-Leftherioti M., Keramitsopoulou T., Parapanissiou E. et al. HLA-DQA1\*0505 sharing and killer immunoglobulin-like receptors in sub fertile couples: Report from the 15th International Histocompatibility Workshop // *Tissue Antigens.* 2010. Vol. 75. P. 668–672.
28. Labarrere C.A. Allogeneic recognition and rejection reactions in the placenta // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1989. Vol. 21. P. 94–99.
29. Voisin G.A. Immunological facilitation, a broadening of the concept of the enhancement phenomenon // *Prog. Allergy* 1971. Vol. 15. P. 328–485.
30. Chaouat G., Voisin G.A., Escalier D. et al. Facilitation reaction (enhancing antibodies and suppressor cells) and rejection reaction (sensitized cells) from the mother to the paternal antigens of the conceptus // *Clin. Exp. Immunol.* 1979. Vol. 35. P. 13–24.
31. Wegmann T.G. Placental immunotrophism: Maternal T cells enhance placental growth and function // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1987. Vol. 15. P. 67–69.
32. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? // *Immunol. Today.* 1993. Vol. 14. P. 353–356.
33. Clark D.A. Immunobiological characterization of the trophoblast-decidual interface in human pregnancy // *Immunology of Human Reproduction* / eds M. Kurpisz, N. Fernandez. Oxford : BIOS Scientific Publishers Limited, 1995. P. 301–311.
34. Clark D.A., Arck P.C., Chaouat G. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 41. P. 5–22.
35. Boyson J.E., Rybalov B., Koopman L.A. et al. CD1d and invariant NKT cells at the human maternal-fetal interface // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 13 741–13 746.
36. Kojima K., Kanzaki H., Iwai M. et al. Expression of leukaemia inhibitory factor (LIF) receptor in human placenta: A possible role for LIF in the growth and differentiation of trophoblasts // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. P. 1907–1911.
37. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Polgar B. et al. The role of  $\gamma/\delta$  T cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy. A review // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 44–48.
38. Koga K., Aldo P.B., Mor G. Toll-like receptors and pregnancy: Trophoblast as modulators of the immune response // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2009. Vol. 35. P. 191–202.
39. Ashkar A.A., Di Santo J.P., Croy B.A. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 259–270.
40. Saito S., Nakashima A., Shima T. et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63. P. 601–610.
41. Bluestone J.A., Abbas A.K. Natural versus adaptive regulatory T cells // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3. P. 253–257.
42. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 531–562.
43. Jonuleit H., Schmitt E., Kakirman H. et al. Infectious tolerance: Human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. P. 255–260.
44. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus // *Nat. Immunol.* 2004. Vol. 5. P. 288–271.

45. Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki S. et al. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. P. 347–353.
46. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset // *Immunology.* 2004. Vol. 112. P. 38–43.
47. Zenclussen A.C., Gerlof K., Zenclussen M.L. et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: Adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model // *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 166. P. 811–822.
48. Arruvito L., Sanz M., Banham A.H. et al. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: Implications for human reproduction // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 2572–2578.
49. Tilburg T., Roelen D.L., van der Mast B.J. et al. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4+CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 5737–5745.
50. Robertson S.A., Guerin L.R., Bromfield J.J. et al. Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 80. P. 1036–1045.
51. Zhao J., Zeng Y., Liu Y.F. et al. Alloantigen is responsible for the expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell pool during pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 75. P. 71–81.
52. Kallikourdis M., Andersen K.G., Welch K.A. et al. Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ effector regulatory T cells in the gravid uterus // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 594–599.
53. Guerin L.R., Moldenhauer L.M., Prins J.R. et al. Seminal fluid regulates accumulation of FOXP3+ regulatory T cells in the preimplantation mouse uterus through expanding the FOXP3+ cell pool and CCL19-mediated recruitment // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 85. P. 397–408.
54. Schumacher A., Heinze K., Witte J. et al. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190. P. 2650–2658.
55. Schumacher A., Wafula P.O., Bertoja A.Z. et al. Mechanisms of action of regulatory T cells specific for paternal antigens during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 110. P. 1137–1145.
56. Rochman Y., Spolski R., Leonard W.J. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9. P. 480–490.
57. Garin M.I., Chu C.C., Golshayan D. et al. Galectin-1: A key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells // *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 2058–2065.
58. Huang C.T., Workman C.J., Flies D. et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells // *Immunity.* 2004. Vol. 21. P. 503–513.
59. Habicht A., Dada S., Jurewicz M. et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 5211–5219.
60. Oderup C., Cederbom L., Makowska A. et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent downmodulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4+ CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression // *Immunology.* 2006. Vol. 118. P. 240–249.
61. Kornete M., Piccirillo C.A. Functional crosstalk between dendritic cells and Foxp3+ regulatory T cells in the maintenance of immune tolerance // *Front. Immunol.* 2012. Vol. 3. P. 165.
62. Mellor A.L., Baban B., Chandler P. et al. Cutting edge: Induced indoleamine 2,3 dioxygenase expression in dendritic cell subsets suppresses T cell clonal expansion // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. P. 1652–1655.
63. Lee S.K., Kim J.Y., Lee M. et al. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 311–318.

64. Harrington L.E., Mangan P.R., Weaver C.T. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: The Th17 lineage // *Curr. Opin. Immunol.* 2006. Vol. 18. P. 349–356.
65. Weaver C.T., Harrington L.E., Mangan P.R. et al. Th17: An effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 161. P. 177–181.
66. Romagnani S., Maggi E., Liotta F. et al. Properties and origin of human Th17 cells // *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 7. P. 3–7.
67. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells // *Nature.* 2006. Vol. 441. P. 235–238.
68. Yang X.O., Nurieva R., Martinez G.J. et al. Molecular antagonism and plasticity or regulatory and inflammatory T cell programs // *Immunity.* 2008. Vol. 29. P. 44–56.
69. Baban B., Chandler P.R., Sharma M.D. et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183. P. 2475–2483.
70. Nakashima A., Ito M., Yoneda S. et al. Circulating and decidual TH17 cell levels in healthy pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63. P. 104–109.
71. Mellor A.L., Munn D.H. Immunology at the maternal-fetal interface: Lessons for T cell tolerance and suppression // *Annu. Rev. Immunol.* 2000. Vol. 18. P. 367–391.
72. Robertson S.A. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract // *Cell Tissue Res.* 2005. Vol. 322. P. 43–52.
73. Munn D.H., Zhou M., Attwood J.T. et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism // *Science.* 1998. Vol. 281. P. 1191–1193.
74. Jerzak M., Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta: The role in maintaining immune privilege at the maternal-fetal interface and in the trophoblast remodeling // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 100. P. 138–142.
75. Le Bouteiller P. HLA-G and local placental immunity // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2003. Vol. 31. P. 782–785.
76. Laskarin G., Kammerer U., Rukavina D. et al. Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: An emerging role for dendritic cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 58. P. 255–267.
77. O'Connor G.M., Hart O.M., Gardiner C.M. Putting the natural killer cell in its place // *Immunology.* 2008. Vol. 77. P. 14–22.
78. Hornung V., Rothenfusser S., Britsch S. et al. Quantitative expression of Toll-like receptor 1–10mRNA in cellular subset of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 4531–4537.
79. Beaman K.D., Ntrivalas E., Mallers T.M. et al. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 319–325.
80. Nakashima A., Shima T., Inada K. et al. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 304–310.
81. Clark D., Arck P.C., Jallili R. et al. Psycho-Neuro-Cytokine/Endocrine pathways in immunoregulation during pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 330–337.
82. Chaouat G., Tranchot Diallo J., Volumenie J.L. et al. Immune suppression and Th1/Th2 balance in pregnancy revisited: A (very) personal tribute to Tom Wegmann // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 37. P. 427–434.
83. Varla-Leftherioti M. The significance of women's NK cell receptors' repertoire in the maintenance of pregnancy // *Chem. Immunol. Allergy.* 2005. Vol. 89. P. 84–95.
84. Menier C., Riteau B., Dausset J. et al. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G1 in fetal survival // *Hum. Immunol.* 2000. Vol. 61. P. 1118–1125.
85. Varla-Leftherioti M. Role of a KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 62. P. 19–27.
86. Tang A.W., Alfirevic Z., Turner M.A. et al. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 1743–1752.
87. Clark D.A., Coulam C.B. Is there an immunological cause of repeated pregnancy wastage? // *Adv. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 3. P. 321–342.

88. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.J. et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 352–359.
89. Raghupathy R. TH1-Type immunity is incompatible with successful pregnancy // *Immunol. Today.* 1997. Vol. 18. P. 478–482.
90. Ban Y., Chang Y., Dong B. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase levels at the normal and recurrent spontaneous abortion fetal-maternal interface // *J. Int. Med. Res.* 2013. Vol. 41. P. 1135–1149.
91. Kokawa K., Shikone T., Nakano R. Apoptosis in human chorionic villi and deciduas during normal embryonic development and spontaneous abortion in the first trimester // *Placenta.* 1998. Vol. 19. P. 21–22.
92. Arck P.C. Stress and pregnancy loss: Role of immune mediators, hormones and neurotransmitters // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 46. P. 117–123.
93. Tometten M., Blois S., Kuhlmei A. et al. Nerve growth factor translates stress response and subsequent murine abortion via adhesion molecule-dependent pathways // *Biol. Reprod.* 2006. Vol. 74. P. 674–683.
94. Clark D.A., Chaouat G., Gorczynski R.M. Thinking outside the box: Mechanisms of environmental selective pressures on the outcome of the materno-fetal relationship // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 47. P. 275–282.
95. Barakonyi A., Polgar B., Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T-cell receptor-positive cells in pregnancy: Pt II // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 83–87.
96. Bouloukos K., Tsekoura C., Chiotti A. et al. Association of increased peripheral Vgamma9/delta2 TCR lymphocytes with genital track infections in women with recurrent abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 58. P. 203 (abstract).
97. Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B.Y. et al. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: An overview of current knowledge // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 341–347.
98. Yang H., Qiu L., Chen G. et al. Proportional change of CD4+CD25+ regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. P. 656–661.
99. Jin L.P., Chen Q.Y., Zhang T. et al. The CD4+CD25 bright regulatory T cells and CTLA-4 expression in peripheral and decidual lymphocytes are down-regulated in human miscarriage // *Clin. Immunol.* 2009. Vol. 133. P. 402–410.
100. Arruvito L., Sotelo A.L., Billordo A. et al. A physiological role for inducible FOXP3(+) Treg cells. Lessons from women with reproductive failure // *Clin. Immunol.* 2010. Vol. 136. P. 432–441.
101. Wang W.J., Hao C.H., Yi-Lin G.J. et al. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 84. P. 164–170.
102. Liu Y.S., Wu L., Tong X.H. et al. Study on the relationship between Th17 cells and unexplained recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 65. P. 503–511.
103. Nakashima A., Ito M., Shima T. et al. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 64. P. 4–11.
104. Basal A.S. Joining the immunological dots in recurrent miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 64. P. 307–315.
105. Yin Y., Han X., Shi Q. et al. Adoptive transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells for prevention and treatment of spontaneous abortion // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 161. P. 177–181.
106. Yang H., Qiu L., Di W., Zhao A. et al. Proportional change of CD4 + CD25+ regulatory T cells after lymphocyte therapy in unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 301–305.
107. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 5571–5575.

108. King A., Wheeler R., Carter N.P. et al. The response of human decidual leukocytes to IL-2 // *Cell. Immunol.* 1992. Vol. 141. P. 409–442.
109. Kwak J.Y., Beer A.E., Kim S.H. et al. Immunopathology of the implantation site utilizing monoclonal antibodies to natural killer cells in women with recurrent pregnancy losses // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 41. P. 91–98.
110. Aoki K., Kajiuira S., Matsumoto Y. et al. Preconceptual natural killer cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1340–1342.
111. Thomas D., Michou V., Tegos V. et al. The effect of valacyclovir treatment on natural killer cells of infertile women // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 51. P. 248–255.
112. Varla-Leftherioti M., Spyropoulou-Vlachou M., Niokou D. et al. Natural killer (NK) cell receptors' repertoire in couples with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 183–191.
113. Varla-Leftherioti M., Spyropoulou-Vlachou M., Keramitsoglou T. et al. Lack of the appropriate natural killer cell inhibitory receptors in women with spontaneous abortion // *Hum. Immunol.* 2005. Vol. 66. P. 65–71.
114. Vargas R.G., Bompeixe E.P., Franca P.P. et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 62. P. 34–43.
115. Faridi R.M., Das V., Tripti G. et al. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 1758–1764.
116. Faridi R.M., Agrawal S. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allrecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. P. 491–497.
117. Keramitsoglou T., Dempegioti F., Dinou A. et al. Maternal KIR repertoire and KIR/HLA-C recognition model in early pregnancy and implantation failure // *Adv. Neuroim. Biol.* 2011. Vol. 2. P. 99–103.

## ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ПРИМЕНЯТЬ ЛИМФОЦИТОИММУНОТЕРАПИЮ? — ДА

---

Эдвард Е. Вингер, Джейн Л. Рид

Использование лимфоцитоиммунотерапии (ЛИТ) вызвало наиболее активные дебаты, поскольку этот вид лечения нельзя отнести к бесспорно эффективным. ЛИТ представляет собой разновидность иммунологического лечения спонтанных аборт, которое заключается в иммунизации матери отцовскими мононуклеарными клетками. В январе 2002 г. FDA опубликовало письмо, которое ограничивало применение ЛИТ на период исследования нового лекарственного препарата, названного «IND». При этом приведены два обоснования данного ограничения. Во-первых, FDA утверждало, что ЛИТ небезопасно, поскольку представляет собой применение производных крови человека. Во-вторых, в результате рандомизированных контролируемых исследований, данные о которых были опубликованы в журнале *Lancet*, были сделаны выводы, что ЛИТ неэффективна<sup>1</sup>. Ссылаясь на эти два момента, FDA ограничило применение данного вида терапии в США<sup>2</sup>. Несмотря на ограничения в США, многие практикующие врачи продолжали использовать этот метод в других точках земного шара, утверждая, что: а) ЛИТ является эффективной; б) ЛИТ может быть назначена с учетом официальных рекомендаций по переливанию крови и в) опубликованное в журнале *Lancet* «Исследование Ober» имело крайне недостаточное качество дизайна и исполнения. Ниже мы покажем, что интерпретация результатов исследования чрезвычайно затруднена из-за многочисленных методологических нарушений. Сторонники использования ЛИТ утверждают, что при соблюдении определенных правил, представленных Биром (*Beer*) на специально отобранных пациентах<sup>3</sup>, она является безопасным и эффективным методом. Мы будем настаивать на планировании более крупного проспективного исследования для исправления недостатков исследований в случае, если действительно сможем доказать эффективность применения ЛИТ.

По всей видимости, самое раннее описание иммунизации лимфоцитами было сделано Биллингемом (*Billingham*) и соавт.<sup>4</sup>. Они наблюдали приживление кожных трансплантатов при пересадке у братьев-близнецов, в то же время как у не близнецов такого не происходило. Это привело к предположению, что клетки крови близнецов подвергаются обмену через плаценты и впоследствии сохраняют свою иммунологическую толерантность. Исследования 1970-х гг. показали, что трансфузия крови перед трансплантацией снижает частоту иммунологического отторжения пересаженного органа<sup>5-9</sup>. Наблюдения, согласно которым совпадение антигенов комплекса гистосовместимости

родителей может быть связано с неблагоприятным исходом беременности, привели к предположению, что недостаточное распознавание матерью отцовских аллоантигенов может послужить причиной нарушения формирования иммунологической толерантности<sup>10–12</sup>. Принимая во внимание эти наблюдения, Бир (*Beer*) предположил, что иммунизация мононуклеарными клетками отца может увеличить степень распознавания матерью отцовских антигенов. Это позволит пациенткам, страдающим ПНБ, доносить беременность до срока<sup>13</sup>. Моубрэй (*Mowbray*) и соавт. провели первое рандомизированное контролируемое исследование по применению ЛИТ при рецидивирующих спонтанных абортах невыясненной этиологии и доложили о выраженном повышении вероятности успеха для тех, у кого беременность наступила сразу после лечения<sup>14</sup>. Впоследствии Моубрэй (*Mowbray*) показал, что защитное действие утрачивается через 80 дней у женщин, у которых не произошла выработка антител к отцовским HLA-антигенам, но сохраняется при выработке указанных антител. Он обнаружил, что у женщин, которые не смогли выработать антитела, защитное действие могло быть восстановлено путем повторной иммунизации за 40 дней до зачатия<sup>15</sup>. Впоследствии совместное проспективное наблюдательное исследование и метаанализ подтвердили эффективность ЛИТ у женщин с первичным ПНБ и недостатком антител к клеткам отца. Отсутствие эффективности наблюдалось у женщин, у которых ранее были выработаны антитела к отцовским антигенам, а также у пациенток, родивших от того же партнера живого ребенка. Снижение вероятности рождения живого ребенка отмечалось у женщин с наличием антикардиолипидных антител или АНА по результатам тестирования<sup>16</sup>. Последующий метаанализ<sup>17</sup> той же когорты пациенток продемонстрировал абсолютное преимущество (в 16%) в отношении вероятности рождения живого ребенка у женщин с первичными потерями беременности, у которых в результате первоначального тестирования антитела к антигенам отца обнаружены не были. При этом отмечалось существенное снижение шанса на рождение живого ребенка у женщин, имеющих в анамнезе три спонтанных аборта и более. Третий метаанализ<sup>18</sup> был проведен в отношении женщин с пятью потерями беременности и более. Этот критерий был выбран потому, что после пяти перенесенных абортс прогнозы ухудшаются и возможность получения искаженных результатов в связи с воздействием генетических факторов снижается. В этом исследовании отмечалось значимое повышение шансов на рождение живого ребенка при ЛИТ. Три первичных аборта требовали лечения для увеличения частоты рождения живого ребенка. При повторных абортах иммунизация эффекта не имела.

Для объяснения защитного действия ЛИТ было предложено несколько аллоспецифических механизмов. По данным многочисленных исследований возникло предположение, что снижению аллоиммунного распознавания предшествует развитие защитной реакции против антител к антигенам отца. Параметры антительного ответа были подсчитаны путем нескольких количественных анализов: измерения цитотоксичных антител, асимметричных антител и смешанной лимфоцитарной реакции блокирующих антител<sup>19–21</sup>. В совокупности эти антитела были описаны как блокирующие ЛИТ-активацию блокирующих антител при беременности путем целенаправленного воздействия на иммунную систему матери живыми клетками, экспрессирующими отцовские антигены<sup>22</sup>. Малан (*Malan*) и соавт. показали, что беременная экспрессирует более высокий уровень асимметричных антител, чем неберемен-

ная<sup>23</sup>. Асимметричные антитела были описаны Маргни (*Margni*) в 1970 г.<sup>24</sup>. У этих антител наблюдается высокий уровень посттрансляционного маннозного гликозилирования одного из двух *Fab*-участков, что затрудняет связывание с модифицированным *Fab*-участком в пространстве. Функционально моновалентные антитела не в состоянии образовывать комплексы, ингибируя активацию комплемента, формирование *Fc*-связей и фагоцитоз. В то же время благодаря полному сохранению немодифицированным участком *Fab* своих антигенсвязывающих способностей он оказывается в состоянии эффективно конкурировать с немодифицированными симметричными антителами. Маргни (*Margni*) продемонстрировал увеличение выработки асимметричных антител, когда антиген представлен в качестве корпускулярного или клеточного антигена<sup>25</sup>. Барриентос (*Barrientos*) и соавт. показали, что женщины, страдающие ПНБ, имеют значительно более низкий уровень асимметричных антител, чем здоровые<sup>26</sup>. В свою очередь, Зенклассен (*Zenclussen*) и соавт. обнаружили, что в результате проведенной ЛИТ уровень асимметричных антител повышается<sup>27</sup>.

Кожа функционирует как иммунологический барьер, включающий сеть, богатую иммунологическими сенсорными клетками. Эти сенсорные клетки взаимодействуют как с внешними, так и с собственными антигенами, обеспечивая представление антигена иммунной системе для распознавания. Эти клетки состоят из разнообразных групп, известных под общим названием «дендритные клетки» из-за наличия дендритоподобных отростков. Они распространяются сквозь локальное окружение, повышая способность захвата антигенов. После захвата антигена дендритные клетки созревают и подвергаются морфологической трансформации в миграторные клетки, которые находят путь к регионарным лимфатическим узлам. В зависимости от природы антигена или локальных факторов, возникающих при контакте с антигеном, созревшие дендритные клетки передают иммуно- или толерогенные сигналы во время последующего взаимодействия в лимфатических узлах<sup>28–30</sup>.

Внутрикожное введение достаточного количества отцовских лимфоцитов необходимо для обеспечения адекватного физического взаимодействия с дендритными клетками. Взаимодействие с макрофагами и тучными клетками также может способствовать развитию неспецифической супрессивной реакции. Неспецифическая супрессивная реакция включает снижение соотношения Th1-/Th2-клеток, увеличение количества T<sub>рег</sub>-клеток, подавление цитотоксичности NK *in vitro*, а также снижение количества CD3-/CD56<sup>+</sup>-клеток<sup>31–39</sup>. Иногда практикуется внутримышечное и внутривенное введение мононуклеарных клеток. Этот путь не приводит к взаимодействию с иммунными структурами барьерного типа, такими как дендритные клетки, которые в изобилии представлены в коже. Несмотря на то что это допускалось в исследовании Обера (*Ober*), маловероятно, что подобный путь введения будет способствовать формированию толерогенного взаимодействия с дендритными клетками.

Мононуклеарные клетки могут храниться при комнатной температуре не более нескольких часов. Кларк (*Clark*) и Чаоуат (*Chaouat*) показали, что в результате нахождения при температуре (4 °C) происходит потеря экспрессии CD200 и ослабление толерогенеза<sup>40,41</sup>. Кроме того, апоптотические материалы быстро выводятся из организма в результате выраженного противовоспалительного эффекта фагоцитов. Хранение при низких температурах,

напротив, способствует непрерывному процессу трансформации, который получил название «апонекроз». При инфузионном введении апонекротический клеточный материал оказывает провоспалительное действие<sup>42</sup>, в то время как простой апоптоз требует функциональной клеточной организации. С возрастом, и в частности в результате холодового воздействия, у клеток снижается способность к апоптозу. Эти клетки могут преимущественно подвергаться некрозу или, следуя различными путями, приходиться к апонекрозу или некроптозу, что вызывает воспаление и приводит к противоположному результату лечения. Пэнди (*Pandey*), в отличие от Обера (*Ober*), сообщает о высокой вероятности рождения живого ребенка, когда в соответствии с намерением проводить ЛИТ клетки перед употреблением сохраняют при температуре 37 °C<sup>20,39</sup>.

Несмотря на то что техника ЛИТ относительно проста, последовательность и успешность ее требуют понимания иммунного ответа при здоровой беременности, а также реакции иммунной системы кожного барьера в ответ на введение антигена. Имплантации эмбриона на рецептивную поверхность эндометрия при естественном течении здоровой беременности предшествует период толерогенной иммунологической реакции в ответ на воздействие отцовских антигенов<sup>43,44</sup>. Как и в случае всех адаптивных иммунных реакций, для их развития необходимо время. В случае применения ЛИТ для выработки оптимального ответа может потребоваться несколько недель<sup>3</sup>. Если проводить ЛИТ непосредственно перед зачатием, имеющегося времени может не хватить для развития максимальной защитной реакции<sup>45</sup>. Обер (*Ober*) изучал проведение ЛИТ за 2 нед до зачатия. Пэнди (*Pandy*) и Бир (*Beer*) рекомендовали использовать для этого 4 нед<sup>3,20</sup>. Кроме того, в исследованиях Обера (*Ober*) измерения уровней антител не проводилось, что могло бы подтвердить развитие ответной реакции. Протоколами ЛИТ предусмотрено преимущественно внутривенное введение по аналогии с Пэнди (*Pandy*) и Биром (*Beer*)<sup>3,46,47</sup>. Введение необходимо повторять до тех пор, пока не будет обеспечен достаточный иммунный ответ перед зачатием. Для формирования адекватного иммунного ответа обычно требуется несколько недель на развитие, после чего необходим мониторинг. Обер (*Ober*) использовал альтернативные методы введения отцовских клеток, которые включали их внутримышечное и внутривенное введение. В результате отсутствовал контакт с большой плотностью дендритных клеток<sup>1</sup>. В своем исследовании Оберу (*Ober*) не удалось придерживаться общего протокола ЛИТ, в том числе и при отсутствии мониторинга динамики иммунологического ответа.

Количественную оценку иммунологического ответа на ЛИТ чаще всего проводят с помощью проточной цитометрии с размещением в твердой фазе отцовских лимфоцитов, экспрессирующих антигены на своей поверхности. Однако при первичных рецидивирующих спонтанных абортах у женщин, которые не смогли сохранить беременность, не следует ожидать выработки антител к антигенам, экспрессируемым на лимфоцитах предполагаемого отца. При этом можно ожидать быстрого повышения уровня антител после ЛИТ. Моубрэй (*Mowbray*) обнаружил, что при отсутствии подобного ответа дополнительные сеансы ЛИТ могли бы быть эффективными в том случае, если беременность у пациентки не наступила в течение 90 дней<sup>15</sup>.

Решение о ЛИТ, однако, не должно опираться только на количественные данные. Во внимание также необходимо принимать клинический анамнез.

У пациенток с хромосомными, структурными, эндокринными и особенно аутоиммунными причинами спонтанных абортoв не следует ожидать эффективности от ЛИТ<sup>48</sup>. Кроме того, различные исследователи показывают, что у пациенток с первичным ПНБ эффективность от проведенной ЛИТ может быть выше, чем у пациенток с вторичными ПНБ<sup>18, 49, 50</sup>. Однако большинство литературных источников объединяет эти две группы<sup>51–53</sup>. Разработка более эффективного тестирования, возможно, включающего определение асимметричных антител, а также учет других клинических и иммунологических нарушений, вероятно всего, сможет улучшить точность процесса отбора пациенток<sup>23, 54, 55</sup>.

Поскольку ЛИТ представляет собой введение живых аллогенных мононуклеарных клеток, в прошлом это вызывало определенные вопросы к безопасности их использования. Одним из них является риск передачи инфекционных агентов. Однако грамотное выполнение ЛИТ требует тестирования как донора, так и реципиента с использованием панели серологических тестов для выявления инфекционных агентов. При этом следует отметить, что почти во всех случаях донор и реципиент представляют собой супружескую пару, таким образом, передача инфекционных агентов уже должна была произойти. В 2006 г. под руководством Клинга (*Kling*) было проведено два крупных европейских исследования, каждое из которых включило изучение более 4000 пациенток с периодом изучения около 3 лет. При этом техника применения ЛИТ была аналогична используемой в этом исследовании, и не было выявлено ни анафилактических, ни аутоиммунных нарушений, ни проявлений реакции «трансплантат против хозяина»<sup>56, 57</sup>.

Суммируя сказанное, следует отметить, что в литературе описано большое число исследований с предоставлением противоречивых результатов. Они были получены при выполнении разнообразных протоколов, в каждом из которых использовали для обозначения название «ЛИТ». Соглашение по принятию общего протокола, в котором бы признавались общеизвестные принципы, является шагом, который должен предшествовать выполнению исследования по оценке его эффективности. В случае грамотного применения на правильно отобранных пациентках ЛИТ имеет большой потенциал в качестве безопасного и эффективного метода лечения пациенток с нарушением репродуктивной функции, которые потерпели неудачу при использовании менее агрессивных протоколов. Имеющиеся противоречия связаны с тем, что в настоящее время зачастую проводят неправильный отбор пациенток для исследования и допускаются нарушения самой процедуры ЛИТ. Запрет в США привел к оттоку пациентов в страны, где ЛИТ продолжают практиковать. В будущем необходимы обширные проспективные исследования, построенные на отборе подходящих групп пациентов для лечения. Эти исследования должны правильно применять процедуру ЛИТ и оценивать ход лечения с использованием соответствующих иммунологических тестов и отбора пациенток. Это необходимо для того, чтобы беспристрастно оценить эффективность метода\*.

\* Несколько неожиданная постановка вопроса о ЛИТ до наступления беременности! В 1970–80-е гг. в СССР были публикации об эффективности ЛИТ при уже наступившей беременности. Более того, до сих пор загадкой остается установленный факт отсутствия поздних токсокозов беременных (преэклампсии), у женщин, которым в ранние сроки беременности проводилась ЛИТ. — *Примеч. ред.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ober C., Karrison T., Odem R.R. et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: A randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 365–369.
2. U.S. Food and Drug Administration. Lymphocyte immune therapy (LIT) letter. URL: [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105848.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm105848.htm) (accessed September 16, 2013).
3. Kwak J.Y., Gilman-Sachs A., Moretti M. et al. Natural killer cell cytotoxicity and paternal lymphocyte immunization in women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 40. P. 352–358.
4. Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B. «Actively acquired tolerance» of foreign cells. 1953 // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 5–8.
5. Halasz N.A., Orloff M.J., Hirose F. Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood // *Transplantation*. 1964. Vol. 2. P. 453–458.
6. Jenkins A.M., Woodruff M.A. The effect of prior administration of donor strain blood or blood constituents on the survival of cardiac allografts in rats // *Transplantation*. 1972. Vol. 12. P. 57–60.
7. Febre J.W., Morris P.J. The effect of donor strain blood pretreatment on renal allograft rejection in rats // *Transplantation*. 1972. Vol. 14. P. 608–617.
8. Opelz G., Sengar D.P.S., Mickey M.R. et al. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants // *Transplant. Proc.* 1973. Vol. 5. P. 253–259.
9. Tiwari J.L. Review: Kidney transplantation and transfusion // *Clinical Kidney Transplants* / ed. P.I. Terasaki. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1985. P. 257–71.
10. Beer A.E. Immunology of reproduction // *Immunological Diseases* / eds M. Samter, D.W. Talmage, M.M. Frank et al. Boston: Little, Brown and Co, 1988. P. 329–360.
11. Faulk W.P., Coulam C.B., McIntyre J.A. Recurrent pregnancy loss // *Infertility: A Comprehensive Text* / ed. M. Machel. Norwalk: Appleton and Lange, 1990. P. 273–284.
12. Ober C.L., Hauck W.W., Kostyu D.D. et al. Adverse effects of human leukocyte antigen-DR sharing on fertility: A cohort study in a human isolate // *Fertil. Steril.* 1985. Vol. 44. P. 227–232.
13. Beer A.E., Semprini A.E., Zhu X.Y. et al. Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigen profiles; HLA antigen sharing; female serum MLR blocking factors; and paternal leukocyte immunization // *Exp. Clin. Immunogenet.* 1985. Vol. 2. P. 137–153.
14. Mowbray J.F., Gibbings C., Liddell H. et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells // *Lancet*. 1985. Vol. I, N 8435. P. 941–943.
15. Mowbray J.F. Immunology of early pregnancy // *Hum. Reprod.* 1988. Vol. 3. P. 79–82.
16. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogeneic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 55–72.
17. Daya S., Gunby J. The effectiveness of allogeneic leucocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 294–302.
18. Carp H.J.A., Toder V., Torchinsky A. et al. Allogeneic leucocyte immunization in women with five or more recurrent abortions // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 250–255.
19. Pandey M.K., Thakur S., Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004. Vol. 269. P. 161–172.
20. Ito K., Tanaka T., Tsutsumi N. et al. Possible mechanisms of immunotherapy for maintaining pregnancy in recurrent spontaneous aborters: Analysis of anti-idiotypic antibodies directed against autologous T-cell receptors // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 650–655.
21. Kishore R., Agarwal S., Halder A. et al. HLA sharing, anti-paternal cytotoxic antibodies and MLR blocking factors in women with recurrent spontaneous abortion // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 1996. Vol. 22. P. 177–183.

22. Pandey M.K., Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: A current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion // *Int. Immunopharmacol.* 2004. Vol. 4. P. 289–298.
23. Gentile T., Malan Borel Y., Angelucci J. et al. Preferential synthesis of asymmetric antibodies rats immunized with paternal particulate antigens. Effect on pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 2. P. 173–183.
24. Margni R.A., Paz C.B., Cordal M.E. Immunochemical behavior of sheep non-precipitating antibodies isolated by immunoadsorption // *Immunochemistry.* 1976. Vol. 13. P. 209–214.
25. Margni R.A., Perdigon G., Gentile T. et al. IgG precipitating and non-precipitating antibodies in rabbits repeatedly injected with soluble and particulate antigens // *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1986. Vol. 13. P. 51–61.
26. Barrientos G., Fuchs D., Schröcksnadel K. et al. Low levels of serum asymmetric antibodies as a marker of threatened pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 79. P. 201–210.
27. Zenclussen A.C., Gentile T., Kortebani G. et al. Asymmetric antibodies and pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 45. P. 289–294.
28. Steinman R.M., Nussenzweig M.C. Avoiding horror autotoxicus: The importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 351–358.
29. Inaba K., Inaba M., Romani N. et al. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor // *J. Exp. Med.* 1992. Vol. 176. P. 1693–1702.
30. Lenz A., Heine M., Schuler G. et al. Human and murine dermis contain dendritic cells. Isolation by means of a novel method and phenotypical and functional characterization // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92. P. 2587–2596.
31. Yokoo T., Takakuwa K., Ooki I. et al. Alteration of TH1 and TH2 cells by intracellular cytokine detection in patients with unexplained recurrent abortion before and after immunotherapy with the husband's mononuclear cells // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1452–1458.
32. Szpakowski A., Malinowski A., Głowacka E. et al. [The influence of paternal lymphocyte immunization on the balance of Th1/Th2 type reactivity in women with unexplained recurrent spontaneous abortion] // *Ginekol. Pol.* 2000. Vol. 71. P. 586–592. (in Polish).
33. Hayakawa S., Karasaka-Suzuki M., Ishii M. et al. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V $\beta$  and V $\gamma$  repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000. Vol. 43. P. 107–115.
34. Gafter U., Sredni B., Segal J. et al. Suppressed cell-mediated immunity and monocyte and natural killer cell activity following allogeneic immunization of women with spontaneous recurrent abortion // *J. Clin. Immunol.* 1997. Vol. 17. P. 408–419.
35. Gilman-Sachs A., Luo S.P., Beer A.E. et al. Analysis of anti-lymphocyte antibodies by flow cytometry or microlymphocytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortions immunized with paternal leukocytes // *J. Clin. Lab. Immunol.* 1989. Vol. 30. P. 53–59.
36. Liang P., Mo M., Li G.G. et al. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68. P. 164–174.
37. Kheshtchin N., Gharagozloo M., Andalib A. et al. The expression of Th1- and Th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: The impact of lymphocyte immunotherapy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 64. P. 104–112.
38. Yang H., Qiu L., Di W. et al. Proportional change of CD4+ CD25+ regulatory T cells after lymphocyte therapy in unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 301–305.
39. Ob Liang P., Mo M., Li G.G. et al. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68. P. 164–174.

40. Clark D.A., Chaouat G. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 53. P. 13–20.
41. Clark D.A., Banwatt D. Altered expression of cell surface CD200 tolerance-signaling molecule on human PBL stored at 4°C or 37°C correlates with reduced or increased efficacy in controlled trials of treatment of recurrent miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 55. P. 392–393.
42. Kaczmarek A., Vandenabeele P., Krysko D.V. Necroptosis: The release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance // *Immunity.* 2013. Vol. 38. P. 209–223.
43. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: A new target for infertility treatment? // *Hum. Reprod. Update.* 2009. Vol. 15. P. 517–535.
44. Arruvito L., Sanz M., Banham A.H. et al. Expansion of CD4+ CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: Implications for human reproduction // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 2572–2578.
45. Kwak J.Y., Gilman-Sachs A., Beaman K.D. et al. Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: Preconception versus postconception treatment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. P. 1787–1795.
46. Pandey K., Halder A., Agarwal S. et al. Immunotherapy in recurrent spontaneous abortion: Randomized and nonrandomized trials // *Internet J. Gynecol. Obstet.* 2003. Vol. 2. URL: <http://ispub.com/IJGO/2/1/12411> (accessed September 25, 2013).
47. Lubinski J., Vrdoljak V.J., Beaman K.D. et al. Characterization of antibodies induced by paternal lymphocyte immunization in couples with recurrent spontaneous abortion // *J. Reprod. Immunol.* 1993. Vol. 24. P. 81–96.
48. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.J. et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 352–359.
49. Gharesi-Fard B., Zolghadri J., Foroughinia L. et al. Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA) // *Iran J. Immunol.* 2007. Vol. 4. P. 173–178.
50. Carp H.J., Toder V., Mashiach S. Immunotherapy of habitual abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 28. P. 281–284.
51. Peña R.B., Cadavid A.P., Botero J.H. et al. The production of MLR-blocking factors after lymphocyte immunotherapy for RSA does not predict the outcome of pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 39. P. 120–124.
52. Bermas B.L., Hill J.A. Proliferative responses to recall antigens are associated with pregnancy outcome in women with a history of recurrent spontaneous abortion // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 1330–1334. Erratum: *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 513.
53. Hwang J.L., Ho H.N., Yang Y.S. et al. The role of blocking factors and antipaternal lymphocytotoxic antibodies in the success of pregnancy in patients with recurrent spontaneous abortion // *Fertil. Steril.* 1992. Vol. 58. P. 691–696.
54. Agrawal S., Pandey M.K., Mandal S. et al. Humoral immune response to an allogeneic foetus in normal fertile women and recurrent aborters // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2002. Vol. 2. P. 6.
55. Kotlan B., Fülöp V., Padányi A. et al. High anti-paternal cytotoxic T-lymphocyte precursor frequencies in women with unexplained recurrent spontaneous abortions // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 1278–1285.
56. Kling C., Steinmann J., Flesch B. et al. Transfusion-related risks of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: Single cases in a large cohort and review of the literature // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 56. P. 157–171.
57. Kling C., Steinmann J., Westpahl E. et al. Adverse effects of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: Acute reactions and role of autoimmunity // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 429–435.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ПРОВОДИТЬ ИММУНОТЕРАПИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ? – ДА**

---

Каролин Б. Коулам

Может ли иммунотерапия, в частности ИВВ, использоваться при лечении нарушений репродуктивной функции в целях увеличения частоты рождения живых детей? Ответ на этот вопрос весьма неоднозначен. Причина неоднозначности заключается в проблеме выбора пациента для назначения конкретного лечения. Лечение, вероятнее всего, будет эффективным в случае назначения тем, чьи физиологические нарушения могут быть исправлены в результате его применения<sup>1</sup>. Не все неудачные попытки беременности соответствуют этому требованию. Причинами ПНБ могут быть хромосомные, анатомические, гормональные, иммунологические и тромбофилические факторы<sup>2</sup>. Таким образом, знания только акушерского анамнеза не позволят сказать с уверенностью, будет ли эффективным применение иммунотерапии. Ожидаемо дать ответ на иммунотерапию могут только пациентки с установленной иммунологической причиной репродуктивных нарушений. В следующих разделах обсуждается, как выбрать пациенток, которые наиболее вероятно отреагируют на лечение с применением ИВВ. Описаны опубликованные материалы со ссылкой на успешное применение ИВВ, а также представлены альтернативные методы лечения.

### **КАК ОПРЕДЕЛИТЬ ТЕХ ЖЕНЩИН, ДЛЯ КОТОРЫХ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ**

Из всех причин ПНБ ожидать ответ на лечение с применением ИВВ можно в том случае, когда этиология включает механизмы, которые могут быть скорректированы в результате применения ИВВ и могут повысить шансы рождения живого ребенка<sup>3</sup>:

- ИВВ снижает активность НК-клеток;
- уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов Т-клеток;
- повышает активность  $T_{reg}$ -клеток;
- подавляет выработку антител В-клетками;
- содержит антитела к антителам или антиидиотипические антитела;

- действует на *Fc*-рецепторы, включая связывание комплемента *Fc*-компонентом ИВВ.

Принимая за основу эти механизмы, можно предположить, что применение ИВВ может повысить шансы на рождение живого ребенка у женщин с повышенным уровнем или цитотоксичностью НК-клеток, увеличением активности Т-клеток, избыточной продукцией провоспалительных цитокинов Th1-типа и снижением уровня  $T_{\text{рег}}$ -клеток. Могут иметь значение увеличение продукции аутоантител, оказывающих повреждающее действие на эндотелий и усиление свертывания крови, повышение активации комплемента. Есть данные об обнаружении всех этих изменений у женщин с ПНБ<sup>4–14</sup>. Провоспалительные цитокины в системе «мать—плод» могут привести к тромбообразованию в сосудах плаценты и последующей потере беременности. Одним из источников этих цитокинов являются НК-клетки. Биопсия слизистой оболочки матки у женщин с ПНБ позволяет выявить увеличение количества НК-клеток<sup>15</sup>. У женщин с ПНБ также отмечается повышение содержания НК-клеток в периферической крови по сравнению с теми, у кого в анамнезе не было потерь беременности<sup>16</sup>. Измерение количества НК-клеток в периферической крови женщин с привычным невынашиванием в анамнезе показывает значительное их увеличение, связанное с потерей беременности, имеющей нормальный кариотип, и нормальный их уровень при потерях эмбрионов с нарушенным кариотипом<sup>17,18</sup>. Более того, повышение активности НК-клеток в крови небеременных является фактором, предупреждающим развитие ПНБ<sup>6</sup>. Было показано, что в циркулирующих Т-лимфоцитах у женщин с повторяющимися потерями беременности увеличивается экспрессия Th1-цитокинов<sup>7</sup>.  $T_{\text{рег}}$ -клетки подавляют иммунный ответ других клеток, включая Т-эффекторные, и, таким образом, помогают избежать неограниченного распространения провоспалительной Т-клеточной реакции. ИВВ приводит к снижению соотношения Th1/Th2-цитокинов<sup>12</sup> и повышает уровень  $T_{\text{рег}}$ -клеток<sup>19</sup>, а также снижает активность НК-клеток<sup>9–11</sup>. Все эти эффекты необходимы для обеспечения успешного исхода беременности.

От применения ИВВ не следует ожидать повышения вероятности рождения живого ребенка у беременных с аномалиями хромосом или анатомическими, гормональными или тромбоцитическими факторами риска, сопровождающими беременность. В связи с этим, выбирая женщин с прогнозируемым положительным эффектом от ИВВ, необходимо документально подтвердить наличие у них иммунологических факторов риска и отсутствие неиммунологических. Лабораторные исследования, позволяющие определить наличие иммунологических факторов риска, могут включать содержание в крови антифосфолипидных, антинуклеарных, анти tireоидных антител, ВАК, определение репродуктивного иммунофенотипа, анализ активности НК, соотношение Th1 и Th2 периферических лимфоцитов,  $T_{\text{рег}}$ -клеток, а также тесты на выявление циркулирующих эмбриотоксинов (тест на эмбриотоксичность), включая Th1-цитокины.

К факторам риска, при наличии которых применение ИВВ будет неэффективно, относятся:

- хромосомные аномалии при предыдущих потерях беременности;
- структурная неполноценность матки и труб, выявленная с помощью гистеросонографии, ГСГ или гистероскопии;
- тромбофилии.

## ПОКАЗАТЕЛИ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Первоначально терапия ИВВ применялась для лечения женщин с постимплантационными потерями беременности, у которых использование ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>▲</sup>), преднизолона или гепарина при предыдущих беременностях было безуспешным<sup>20–25</sup>. Обоснованием для использования ИВВ в первоначальных исследованиях было подавление ВАК у женщин, получавших лечение по поводу тяжелой тромбоцитопении. ИВВ часто назначали в сочетании с преднизолоном или гепарином в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>▲</sup>). При оценке шанса на успех 71% для женщин с очень высоким риском невынашивания при наличии в анамнезе предыдущих потерь беременности на фоне проводимого лечения можно было предположить эффективность применения ИВВ<sup>20–24</sup>. Впоследствии изолированная терапия ИВВ успешно применялась у женщин с наличием АФА, а также у пациенток с невосприимчивостью к обычному лечению аутоиммунного процесса с применением гепарина, преднизолона и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>▲</sup>)<sup>25</sup>. Были сообщения об успешном применении ИВВ для лечения женщин с повышенным уровнем НК-клеток. Вероятность рождения живого ребенка при этом составляла от 80 до 90%<sup>26</sup>.

ИВВ также применяли в лечении женщин с ПНБ невыясненной этиологии. Были опубликованы данные 10 исследований использования ИВВ в терапии привычного невынашивания<sup>27–35</sup>. В 4 из них сообщали о значимом увеличении частоты рождения живого ребенка на фоне применения ИВВ, а в 6 не смогли доказать эффективность проводимой терапии. Количество пациенток, принимавших участие в каждом исследовании, время первоначального назначения ИВВ (до зачатия или после зачатия), отбор на лечение ИВВ только с учетом акушерского анамнеза или даже с учетом результатов иммунологических тестов, успешность лечения — все эти данные обобщены в табл. 29.1. 5 исследований были посвящены назначению ИВВ до зачатия, 4 из этих 5 продемонстрировали значимое увеличение шансов на рождение живого ребенка, в то время как в других 5 исследованиях, при которых пациенты не успели получить лечение до начала беременности, эффективности его применения отмечено не было ( $p=0,04$ ) (точный тест Фишера). Среди исследований, продемонстрировавших эффективность терапии ИВВ, в 3 случаях из 4 отбор пациенток осуществлялся с учетом результатов иммунологических тестов. В 6 испытаниях, не показавших результативность лечения, ни в одном из них при отборе пациенток иммунологические тесты не использовались ( $p=0,03$ ). В случае начала лечения на сроке 5–8 нед беременные с ранее выявленными нарушениями были исключены и включены те пациентки, беременностью которых предполагала успешное завершение, что привело к возникновению систематической ошибки отбора. Достоверной является отрицательная корреляция с задержкой начала лечения. Только в одном исследовании учитывались беременности, причиной потерь которых были хромосомные аномалии<sup>29</sup>. Приблизительно в 70% клинических исследований отмечались потери беременности, включая все случаи необъяснимых потерь, при которых предполагалось наличие хромосомных или других неиммунологических аномалий, не поддающихся лечению с применением ИВВ<sup>36</sup>. Кроме того, было показано, что некоторые

виды ИВВ могли иметь в 8 раз меньшую активность подавляющего действия на NK-клетки, чем остальные (они использовались в исследованиях, показавших отрицательные результаты)<sup>37</sup>.

Таблица 29.1

**Классификация результатов контролируемых исследований использования внутривенного иммуноглобулина при привычном невынашивании беременности**

Исследование	n	Начало ИВВ	Метод отбора	Благоприятные результаты ( $p < 0,05$ )
Moraru и соавт. <sup>26</sup>	157	До зачатия	Иммунологическое тестирование	Да
Coulam и соавт. <sup>28</sup>	95	До зачатия	Акушерский анамнез	Да
Kiprov и соавт. <sup>31</sup>	35	До зачатия	Иммунологическое тестирование	Да
Strickler и соавт. <sup>32</sup>	47	До зачатия	Иммунологическое тестирование	Да
Stevenson и соавт. <sup>30</sup>	39	До зачатия	Акушерский анамнез	Нет
Mueller-Eckhart и соавт. <sup>27</sup>	64	После зачатия	Акушерский анамнез	Нет
Christiansen и соавт. <sup>29</sup>	34	После зачатия	Акушерский анамнез	Нет
Christiansen и соавт. <sup>33</sup>	58	После зачатия	Акушерский анамнез	Нет
Perino и соавт. <sup>34</sup>	46	После зачатия	Акушерский анамнез	Нет
Jablonska и соавт. <sup>35</sup>	41	После зачатия	Акушерский анамнез	Нет

Данные вышеупомянутых клинических исследований были включены в четыре опубликованных метаанализа, результаты которых обобщены в табл. 29.2<sup>38–41</sup>. Ни один из этих метаанализов **не показал эффективности применения ИВВ при первичных потерях беременности**. Два анализа продемонстрировали выраженную эффективность только при повторных потерях беременности (табл. 29.2) ( $39 = 8,40$ ). Ни в одном из включенных в метаанализ исследований в основе отбора пациенток не лежало иммунологическое тестирование. Все они основывались на данных только репродуктивного анамнеза. Как можно оценить эффективность иммуномодулирующего лечения, если у субъектов, получавших это лечение, не определено ни одно иммунное нарушение, которое могло бы служить основанием для включения в исследование? Для того чтобы показать зависимость эффекта от распространенности иммунологических нарушений среди неотобранных пациенток, необходим достаточный объем выборки. Фактически при применении ИВВ было выявлено повышение вероятности успеха у пациенток с ЭКО при необъяснимом бесплодии. В основе этого лежат данные метаанализа с включением в исследование более 8000 женщин<sup>42</sup>. В многочисленных клинических испытаниях было обнаружено повышение частоты рождения живого ребенка в результате ИВВ при условии, что отбор пациенток основывается на данных иммунологического тестирования, а лечение назначают до зачатия<sup>3, 11, 26, 36, 37</sup>.

Таблица 29.2

**Результаты опубликованных метаанализов эффективности внутривенной иммуноглобулинотерапии в лечении привычного невынашивания беременности неустановленной этиологии**

Исследование	Количество исследований	Количество пациенток	ОШ (95% ДИ) общая	ОШ (95% ДИ) первичная потеря беременности	ОШ (95% ДИ) вторичная потеря беременности
<i>Hutton et al.</i> <sup>38</sup>	8	442	1,28 (0,78–2,10)	0,66 (0,35–1,20)	2,71 (1,09–6,77)*
<i>Daya et al.</i> <sup>39</sup>	6	240	1,08 (0,63–1,86)	1,04 (0,54–2,01)	1,18 (0,43–3,21)
<i>Ata et al.</i> <sup>40</sup>	6	272	0,92 (0,55–1,54)	0,67 (0,32–1,39)	1,15 (0,47–2,84)
<i>Clark</i> <sup>41</sup>	5	210	—	—	2,10 (1,06–4,49)*
<i>Li et al.</i> <sup>42</sup>	10	8207	1,62 (1,24–2,1)*	—	—

*Примечания.* ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; \**p* < 0,05.

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ НК-КЛЕТОК**

Поскольку применение ИВВ является дорогостоящим методом и связано с развитием побочных эффектов, был начат поиск альтернативного лечения. Данные, полученные в результате проведенных исследований на животных<sup>43</sup> и людях<sup>36,44,45</sup>, позволили предположить, что внутривенное назначение Интралипида\* может способствовать имплантации и сохранению беременности. Интралипид\* в виде 20% жировой эмульсии используют повседневно как источник жиров и калорий для пациентов, нуждающихся в парентеральном питании. Он содержит 10% соевого масла, 1,2% фосфолипидов яичного желтка, 2,25% глицерина и воду. Интралипид\* вызывает снижение цитотоксичности НК-клеток как *in vitro*<sup>44</sup>, так и *in vivo*<sup>45</sup>. Несмотря на то что механизм, с помощью которого Интралипид\* подавляет функционирование НК-клеток, остается неизвестным, действие жирных кислот проявляется опосредованно через рецепторы — активаторы пролиферации пероксисом (PPAR — *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*)<sup>46</sup>, рецепторы, связанные с G-белками<sup>47</sup>, и CD1-рецепторы<sup>48</sup>. Кроме того, было показано, что Интралипид\* стимулирует ретикулоэндотелиальную систему и подавляет сигналы об опасности, которые могут привести к потере беременности<sup>49</sup>. Седман (*Sedman*) и соавт.<sup>50</sup> обнаружили значительное снижение активности НК-клеток и активности лимфокин-активированных киллеров в результате применения режима полного парентерального питания с использованием длинноцепочечных триглицеридов. Известно, что жировые эмульсии для парентерального введения являются накопителями макрофагов. Они приводят к нарушению различных функций макрофагов и ретикулоэндотелиальной системы. Было показано, что назначение мышам жировой эмульсии, как и 20% Интралипида\*, позволяло подавлять активность НК-клеток, вероятнее всего, в результате нарушения функции макрофагов<sup>51</sup>.

При сравнении исходов беременности у женщин с потерями беременности в анамнезе и повышением цитотоксичности НК-клеток, которые получали Интралипид<sup>®</sup>, и тех, кому вводили ИВВ, никаких значимых различий не обнаружено<sup>36</sup>. Кроме того, отношение общей частоты рождения живого ребенка к частоте возникновения развивающейся беременности составило 61% у женщин, получавших Интралипид<sup>®</sup>, и 56% в случае применения ИВВ<sup>36</sup>. Преимущество Интралипида<sup>®</sup> состоит в том, что он имеет относительно невысокую стоимость и не является препаратом крови.

## ВЫВОДЫ

ИВВ представляет собой эффективный метод лечения ПНБ в том случае, если пациентки действительно имеют нарушения, корригируемые назначением данного препарата. Это может быть доказано при иммунологическом тестировании. У пациенток без иммунологических факторов риска не следует ожидать эффекта от назначения ИВВ. Интралипид<sup>®</sup> используется в качестве альтернативного метода лечения женщин с ПНБ, у которых отмечается повышенная цитотоксичность НК-клеток. Вероятность рождения живого ребенка после проведенного лечения аналогична таковой для ИВВ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clark D.A. The power of observation // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 66. P. 71–75.
2. Ford H.B., Schust D. Recurrent pregnancy loss: Etiology, diagnosis, and therapy // *Rev. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 2. P. 76–83.
3. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulins // *Immunology.* 2002. Vol. 107. P. 387–393.
4. Coulam C.B., Roussev R.G. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunological implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2003. Vol. 20. P. 58–62.
5. Coulam C.B., Roussev R.G. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. P. 340–345.
6. Aoki K., Kajijura S., Matsumoto Y. et al. Preconceptional natural killer cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* 1995. Vol. 135. P. 1340–1342.
7. Yamada H., Morikawa M., Kato E.H. et al. Preconceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with a normal karyotype // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. P. 351–354.
8. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C. et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 767–773.
9. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Intravenous immunoglobulins inhibits natural killer activity in vivo in women with recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 370–375.
10. Kwak J.Y., Kwak F.M., Aimbinder S.W. et al. Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively down-regulated by immunoglobulin G infusion in women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 363–369.
11. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Effects of intravenous immunoglobulin G on natural killer cell cytotoxicity in vitro in women with recurrent spontaneous abortion // *J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 31. P. 125–141.

12. Graphou O., Chiotti A., Pantazi A. et al. Effect of intravenous immunoglobulins treatment on the Th1/Th2 balance in women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 21–29.
13. Saito S., Nakashima A., Shima T. et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000. Vol. 63. P. 601–610.
14. Lee S.K., Kim J.Y., Lee M. et al. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 311–315.
15. Lachapelle M.H., Miron P., Hemmings R. et al. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion // *J. Immunol.* 1996. Vol. 158. P. 4886–4891.
16. Yamada H., Morikawa M., Kato E.H. et al. Preconceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with a normal karyotype // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. P. 351–354.
17. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.J. et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 352–359.
18. Clark D.A., Daya S., Coulam C.B. et al. Implications of abnormal human trophoblast karyotype for the evidence-based approach to the understanding, investigation, and treatment of recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 495–498.
19. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 5571–5575.
20. Lubbe W.F., Liggins C.G. Lupus anticoagulant and pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 153. P. 322–327.
21. Carreras K.O., Perez G.N., Vega H.R. et al. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: Successful treatment with gammaglobulin // *Lancet.* 1988. Vol. 2. P. 393.
22. Francois A., Freund M., Reym P. Repeated fetal losses and the lupus anticoagulant // *Ann. Intern. Med.* 1988. Vol. 109. P. 933–934.
23. Scott J.R., Branch D.W., Knochenour N.K. et al. Intravenous treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 159. P. 1055–1056.
24. Parke A., Maier D., Wilson D. et al. Intravenous immunoglobulin, antiphospholipid antibodies, and pregnancy // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. 110. P. 495–496.
25. Mac Lachlan N.A., Letsky E., De Sweit M. The use of intravenous immunoglobulin therapy in the management of antiphospholipid antibody associated pregnancies // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1990. Vol. 8. P. 221–224.
26. Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56+ cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68. P. 75–84.
27. Mueller-Eckhart G., Mallmann P., Neppert J. et al. Immunogenetic and serological investigations of nonpregnancy and pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortion. German RSA/IVIG Trialist Group // *J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 27. P. 95–109.
28. Coulam C.B., Krysa L.W., Stern J.J. et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 34. P. 333–337.
29. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: Evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 809–816.
30. Stephenson M.D., Dreher K., Houlihan E. et al. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 39. P. 82–88.
31. Kiprov D.D., Nachtigall R.D., Weaver R.C. et al. The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 36. P. 228–234.

32. Stricker R.B., Steinleitner A., Bookoff C.N. et al. Successful treatment of immunological abortion with low-dose intravenous immunoglobulin // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 536–540.
33. Chriatiansen O.B., Mathiesen O., Husth M. et al. Placebo-controlled trial of treatment of unexplained secondary recurrent spontaneous abortions and recurrent late spontaneous abortions with i.v. immunoglobulin // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. P. 2690–2695.
34. Perino A., Vassiliadis A., Vucetich A. et al. Short-term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: Results of a double-blind placebo-controlled Italian study // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 2388–2392.
35. Jablonowska B., Selbing A., Palfi M. et al. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: A double-blind placebo-controlled study // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 838–841.
36. Coulam C.B., Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 296–303.
37. Clark D.A., Coulam C.B., Stricker R.B. Is intravenous immunoglobulins (IVIg) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF) // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006. Vol. 23. P. 383–396.
38. Hutton B., Sharma R., Fergusson D. et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: A systematic review // *BJOG.* 2007. Vol. 114. P. 134–142.
39. Daya S., Gunby J., Claark D.A. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 39. P. 69–76.
40. Ata B., Tan S.L., Shehata F. et al. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1080–1085.
41. Clark D.A. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriages methodological problems // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 25. P. 2586–2587.
42. Li J., Chen Y., Liu C. et al. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: A systematic review and a meta-analysis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 70. P. 434–437.
43. Clark D.A. Intralipid as treatment for recurrent unexplained abortion? // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 290–293.
44. Roussev R.G., Ng S.C., Coulam C.B. Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen G // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 57. P. 262–266.
45. Roumen R.G., Acacio B., Ng S.C. et al. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60. P. 258–263.
46. Khan S.A., Vanden-Heuvel J.P. Role of nuclear receptors in the regulation of gene expression by dietary fatty acids (review) // *J. Nutr. Biochem.* 2003. Vol. 14. P. 554–567.
47. Kostenis E. A glance at G-protein-coupled receptors for lipid mediators: A growing receptor family with remarkable diverse ligands // *Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 102. P. 243–257.
48. Leslie D., Dascher C.C., Cembrola K. et al. Serum lipids regulate dendritic cell CD1 expression and function // *Immunology.* 2008. Vol. 125. P. 289–301.
49. Clark D.A. Intralipid as a treatment for recurrent unexplained abortion? // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 290–293.
50. Sedman P.C., Somers S.S., Ramsden C.W. et al. Effects of different lipid emulsions on lymphocyte function during total parenteral nutrition // *Br. J. Surg.* 1991. Vol. 78. P. 1396–1399.
51. Tezuka H., Sawada H., Sakoda H. et al. Suppression of genetic resistance to bone marrow grafts and natural killer activity by administration of fat emulsion // *Exp. Hematol.* 1988. Vol. 12. P. 609–612.

## **ОБСУЖДЕНИЕ: СЛЕДУЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИММУНОТЕРАПИЮ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ?— ДА**

---

Фабио Скарпеллини, Марко Сбрация

### **ВВЕДЕНИЕ**

Цитокины и факторы роста, вырабатываемые трофобластом и иммунными клетками эндометрия, принимают участие в имплантации и развитии беременности<sup>1</sup>. Эти вещества играют важную роль в регуляции роста и миграции клеток трофобласта, а также его дифференцировке, способствуя инвазии и уменьшая коэффициент выживаемости клеток. Для того чтобы сбалансировать эти функции, в регуляции пара- и аутокринных механизмов взаимодействия клеток трофобласта и децидуальной оболочки участвует большое количество цитокинов и факторов роста<sup>2</sup>. Некоторые из этих белков были тщательно исследованы, при этом особый интерес вызвали КСФ (макрофагальный колониестимулирующий фактор — М-КСФ, или КСФ-1), ГМ-КСФ или КСФ-2 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, или КСФ-3) в связи с возможностью их использования для лечения репродуктивных нарушений.

КСФ — группа гликопротеидов, которые связываются со специфическими рецепторами на гемопоэтических стволовых клетках, способствуя пролиферации и дифференцировке клеток в макрофаги и гранулоциты. Они имеют различную структуру и расположение генов, а также различные рецепторы. М-КСФ — цитокин из 554 аминокислот с молекулярной массой 60 179 кДа, его ген расположен в коротком плече хромосомы 1, регион 1p13.3.3. Он связывается со специфическим рецептором М-КСФ или CD115, который кодируется геном, расположенным в длинном плече хромосомы 5, регион 5q32. Этот ген кодирует протеин из 972 аминокислот, имеющий молекулярную массу 107 984 кДа. Он относится к рецепторам, относящимся к белкам из семейства тирозинкиназ<sup>4</sup>. М-КСФ — гемопоэтический фактор роста, который участвует в пролиферации и дифференцировке моноцитов, макрофагов и клеток-предшественников костного мозга, а также в реабсорбции костной ткани<sup>5</sup>. ГМ-КСФ представляет собой белок с молекулярной массой 14 435 кДа, состоящий из 144 аминокислот. Он кодируется геном, который расположен на длинном плече хромосомы 5, регион 5q31, в кластере генов, связанных с 5q-синдромом и острым миелобластным лейкозом<sup>6</sup>. ГМ-КСФ связывается со специфическим рецептором ГМ-КСФ или CD116, ген которого расположен в регионах Хр22.32 и Yp11.3. Он кодирует протеин, состоящий из 400 аминокислот и имеющий молекулярную массу 46 207 кДа<sup>7</sup>. Рецептор ГМ-КСФ состоит из двух субъединиц,  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей,

фосфорилируемых одним из JAK-семейств. Г-КСФ — гликопротеин из 174–180 аминокислот, имеющий молекулярную массу 19 600 кДа; его ген расположен на длинном плече хромосомы 17, регион 17q11.2-q12.8. Он связывается со специфическим рецептором Г-КСФ или CD114, который кодируется геном короткого плеча хромосомы 1, регион 1p35–34.3. Это протеин состоящий из 836 аминокислот, имеющий молекулярную массу 92 156 кДа<sup>9</sup>. Рецептор Г-КСФ участвует в передаче сигнала через пути JAK-STAT3. Г-КСФ стимулирует продукцию гранулоцитов костным мозгом, и стволовые клетки попадают в кровоток.

Все КСФ принимают участие в процессе репродукции от момента овуляции до имплантации и развития беременности. М-КСФ и его рецепторы экспрессируются в эпителии эндометрия человека и в плаценте<sup>10,11</sup>. Они экспрессируются в фолликулярной жидкости и молочных железах при лактации как у человека, так и у мыши<sup>12,13</sup>. Эти цитокины, по-видимому, участвуют в патогенезе эндометриоза<sup>14</sup>. ГМ-КСФ и его рецепторы экспрессируются в клетках трофобласта человека, децидуальной оболочке и эндометрии человека<sup>15,16</sup>. ГМ-КСФ стимулирует рост трофобласта и выработку ХГЧ, в то время как у мышей, лишенных ГМ-КСФ, наблюдаются аномалии развития плаценты<sup>17</sup>. Эмбрион перед имплантацией экспрессирует рецепторы к ГМ-КСФ, а питательная среда для эмбрионов с добавлением ГМ-КСФ оказывает благоприятное влияние на развитие эмбриона<sup>18</sup>. Г-КСФ и его рецепторы обнаруживаются в трофобласте и децидуальной оболочке некоторых млекопитающих, включая плаценту человека<sup>19,20</sup>. В моделях на животных Г-КСФ оказывает антиабортное действие, при этом снижение его уровня косвенно принимает участие в развитии спонтанного аборта. Показано, что Г-КСФ положительно влияет на метаболизм трофобласта<sup>23</sup>. Кроме того, Г-КСФ секретируется в фолликулярную жидкость и его уровень коррелирует с компетентностью ооцита и имплантационным потенциалом эмбриона<sup>24</sup>.

### **ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Мы оценили роль Г-КСФ на ранних сроках беременности и его использование в лечении ПНБ и рецидивирующих нарушений имплантации (РНИ)<sup>25,26</sup>. Этиология более 40% ПНБ остается неустановленной<sup>27</sup>, поэтому для объяснения их причины предлагается несколько факторов, включая аллоиммунную реакцию. ПНБ может быть связана с дисбалансом Th1/Th2-системы и преобладанием продукции цитокинов Th1-типа над Th2-типом (с иммуносупрессивным действием)<sup>28</sup>. Для лечения ПНБ было предложено несколько методов, но все они показали спорные результаты<sup>29</sup>.

Мы начали использовать Г-КСФ при ПНБ в 1997 г., проведя успешное лечение женщины после пяти следующих друг за другом спонтанных абортов. Мы использовали этот метод лечения у ряда других женщин и получили обнадеживающие результаты. Результаты пилотного исследования были впервые представлены в 1998 г. на ежегодном собрании ASRM. Мы провели рандомизированное контролируемое исследование, результаты которого опубликовали в 2009 г.<sup>25</sup>. Была отобрана группа пациенток, которые соответствовали перечисленным критериям, таким как возраст менее 39 лет, более четырех спонтанных абортов в анамнезе, неудачные попытки лечения ПНБ и отсутствие установленных причин ПНБ, включая нормальный кариотип тканей эмбриона при предыдущих потерях беременности. В исследование были включены 68 пациенток;

35 женщинам ежедневно вводили рекомбинантный Г-КСФ (филгастрим) в дозе 1 мкг/кг в сутки (или 100 000 МЕ) с 6-го дня после овуляции до наступления менструации или до конца 9-й недели беременности. Контрольную группу составили 33 женщины, которым вводили физиологический раствор. Частота рождения живого ребенка у женщин, получавших лечение Г-КСФ, составила 82,8%, в то время как в контрольной группе — 48,5% ( $p=0,0061$ ). Число пациенток, которым необходимо лечение для рождения живого ребенка, составило 2,9. Ни у одного новорожденного не выявлено больших или малых пороков развития. Это исследование показало, что Г-КСФ является перспективным методом лечения ПНБ в отдельных случаях. Использование Г-КСФ во время беременности является безопасным, так как ни в нашем исследовании, ни в литературных данных побочных эффектов не обнаружено<sup>30,31</sup>.

Впоследствии были опубликованы данные об использовании Г-КСФ у женщин с РНИ, они показали хорошие результаты в неконтролируемом исследовании<sup>26</sup>. Г-КСФ увеличивает вероятность наступления беременности у пациенток с РНИ. Таким образом, мы начали контролируемое исследование пациенток с РНИ, которое должно было завершиться в 2014 г. Предварительные данные были впечатляющими (представлены на ежегодном собрании ASRM в 2011 г.). Другие исследователи также оценивали использование Г-КСФ при ПНБ и РНИ, поэтому необходимо планирование многоцентрового контролируемого исследования, для того чтобы установить возможности использования Г-КСФ и выделить группу пациенток, которым показано его использование.

Имеются косвенные свидетельства взаимодействия Г-КСФ с трофобластом и иммунной системой. Г-КСФ активирует и мобилизует стволовые клетки. Он используется для увеличения количества стволовых клеток после пересадки органов или для ускорения реконструкции сосудистого ложа после перенесенной ишемии миокарда, а также в неврологии для лечения пациентов с тяжелыми дегенеративными заболеваниями. В нашем исследовании мы наблюдали значительное увеличение уровня  $\beta$ -ХГЧ при прогрессирующей беременности на сроке гестации от 5 до 9 нед при лечении Г-КСФ в сравнении с нормальной беременностью<sup>25</sup>. Эти данные подтверждают прямое влияние Г-КСФ на трофобласт с мобилизацией и активацией стволовых клеток плаценты. Другим механизмом действия может быть влияние Г-КСФ на лимфоциты. Несколько исследований показали, что Г-КСФ способствует мобилизации и пролиферации лимфоцитов и дендритных клеток, в частности,  $T_{per}$ - и DC2-клеток<sup>32,33</sup>. Наши неопубликованные данные показывают, что у женщин с ПНБ, получавших лечение Г-КСФ, отмечается более выраженное увеличение уровня  $T_{per}$ -клеток в сравнении с нормальной беременностью. Кроме того, у женщин с ПНБ, получавших лечение Г-КСФ, у которых впоследствии произошел спонтанный аборт, обусловленный анеуплоидией эмбриона, по-прежнему сохранялся повышенный уровень  $T_{per}$ -клеток в децидуальной оболочке в сравнении с группой контроля. Эти данные свидетельствуют о том, что Г-КСФ может мобилизовать стволовые и иммунные клетки, что может усиливать функции трофобласта.

## ВЫВОДЫ

При оценке эффективности любого метода лечения ПНБ существуют определенные трудности: одновременно несколько факторов играют роль конфаундера, влияющего на оценку результатов лечения, — это возраст

матери, количество предшествующих спонтанных абортс и их причина. Кроме того, частота возникновения анеуплоидии у плода увеличивается с возрастом матери<sup>27,34</sup>. Кроме того, было показано, что спонтанное решение проблемы отмечается у 40–60% женщин с ПНБ в зависимости от количества предшествующих спонтанных абортс<sup>30,31</sup>. В настоящее время необходимо планирование рандомизированного контролируемого исследования, которое позволит определить статус этих переменных. Такое исследование должно включать большое количество пациенток и иметь многоцентровой характер.

Несмотря на то что существуют эффективные методы лечения ПНБ, четко обусловленного иммунологическими факторами, например, такими как АФС, когда для лечения обычно используется комбинированное применение гепарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>)<sup>34</sup>, при идиопатическом ПНБ эффективного лечения не разработано. В таких случаях эффективным может быть Г-КСФ, хотя для подтверждения эффективности лечения при этом виде идиопатического ПНБ необходимы дальнейшие исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sykes L., MacIntyre D.A., Yap X.J. et al. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour // *Mediators Inflamm.* 2012. Article ID 967629.
2. Oreshkova T., Dimitrov R., Mourdjeva M. A cross-talk of decidual stromal cells, trophoblast, and immunecells: A prerequisite for the success of pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 68. P. 366–373.
3. Saltman D.L., Dolganov G.M., Hinton L.M. et al. Reassignment of the human macrophage colony stimulating factor gene to chromosome 1p13–21 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. Vol. 182. P. 1139–1143.
4. Galland F., Stefanova M., Lafage M. et al. Localization of the 5' end of the MCF2 oncogene to human chromosome 15q15 → q23 // *Cytogenet. Cell Genet.* 1992. Vol. 60. P. 114–116.
5. Stanley E.R., Berg K.L., Einstein D.B. et al. Biology and action of colony — stimulating factor 1 // *Mol. Reprod. Dev.* 1997. Vol. 46. P. 4–10.
6. Cantrell M.A., Anderson D., Cerretti D.P. et al. Cloning, sequence, and expression of a human granulocyte/ macrophage colony-stimulating factor // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1985. Vol. 82. P. 6250–6254.
7. Rappold G., Willson T.A., Henke A. et al. Arrangement and localization of the human GM-CSF receptor alpha chain gene CSF2RA within the X-Y pseudoautosomal region // *Genomics.* 1992. Vol. 14. P. 455–461.
8. Nagata S., Tsuchiya M., Asano S. et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor // *Nature.* 1986. Vol. 319. P. 415–418.
9. Tweardy D.J., Anderson K., Cannizzaro L.A. et al. Molecular cloning of cDNAs for the human granulocyte colony-stimulating factor receptor from HL-60 and mapping of the gene to chromosome region 1p32–34 // *Blood.* 1992. Vol. 79. P. 1148–1154.
10. Pollard J.W., Bartocci A., Arcenci R. et al. Apparent role of the macrophage growth factor, CSF-1, in placental development // *Nature.* 1987. Vol. 330. P. 484–486.
11. Kauma S.W., Aukerman S.L., Eierman D. et al. Colony-stimulating factor-1 and c-fms expression in human endometrial tissues and placenta during the menstrual cycle and early pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 73. P. 746–751.
12. Pollard J.W., Hennighausen L. Colony stimulating factor 1 is required for mammary gland development during pregnancy // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 9312–9316.
13. Witt B.R., Pollard J.W. Colony stimulating factor-1 in human follicular fluid // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 259–264.
14. Aligeti S., Kirma N.B., Binkley P.A. et al. Colony-stimulating factor-1 exerts direct effects on the proliferation and invasiveness of endometrial epithelial cells // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 2464–2466.

15. Armstrong D.T., Chaouat G. Effects of lymphokines and immune complexes on murine placental cell growth in vitro // *Biol. Reprod.* 1989. Vol. 40. P. 466–474.
16. Giacomini G., Tabibzadeh S.S., Satyaswaroop P.G. et al. Epithelial cells are the major source of biologically active granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human endometrium // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. P. 3259–3263.
17. Robertson S.A., Roberts C.T., Farr K.L. et al. Fertility impairment in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 60. P. 251–261.
18. Robertson S.A., Sjöblom C., Jasper M. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes glucose transport and blastomere viability in murine preimplantation embryos // *Biol. Reprod.* 2001. Vol. 64. P. 1206–1215.
19. Uzumaki H., Okabe T., Sasaki N. et al. Identification and characterization of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on human placenta and trophoblastic cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 9323–9326.
20. McCracken S.A., Grant K.E., MacKenzie I.Z. et al. Gestational regulation of granulocyte-colony stimulating factor receptor expression in the human placenta // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 60. P. 790–796.
21. Novales J.S., Salva A.M., Modanlou H.D. et al. Maternal administration of granulocyte colony-stimulating factor improves neonatal rat survival after a lethal group B streptococcal infection // *Blood.* 1993. Vol. 81. P. 923–927.
22. Sugita K., Hayakawa S., Karasaki-Suzuki M. et al. Granulocyte colony stimulation factor (G-CSF) suppresses interleukin (IL)-12 and/or IL-2 induced interferon (IFN)-gamma production and cytotoxicity of decidual mononuclear cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. P. 83–89.
23. Marino V.J., Roguin L.P. The granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) activates Jak/STAT and MAPK pathways in a trophoblastic cell line // *J. Cell. Biochem.* 2008. Vol. 103. P. 1512–1523.
24. Lédée N., Lombroso R., Lombardelli L. et al. Cytokines and chemokines in follicular fluids and potential of the corresponding embryo: The role of granulocyte colony-stimulating factor // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. P. 2001–2009.
25. Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: A randomised controlled trial // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. P. 2703–2708.
26. Würfel W., Santjohanser C., Hirv K. et al. High pregnancy rates with administration of granulocyte colony-stimulating factor in ART-patients with repetitive implantation failure and lacking killer-cell immunoglobulin-like receptors // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. P. 2151–2152.
27. Carrington B., Sacks G., Regan L. Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 17. P. 591–597.
28. Michimata T., Sakai M., Miyazaki S. et al. Decrease of T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites occurs in unexplained recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 1523–1528.
29. Porter T.F., LaCoursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2. CD000112.
30. Dale D.C., Cottle T.E., Fier C.J. et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry // *Am. J. Hematol.* 2003. Vol. 72. P. 82–93.
31. Pessach I., Shimoni A., Nagler A. Granulocyte-colony stimulating factor for hematopoietic stem cell donation from healthy female donors during pregnancy and lactation: What do we know? // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. P. 259–267.
32. Condomines M., Quittet P., Lu Z.Y. et al. Functional regulatory T cells are collected in stem cell autografts by mobilization with high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. P. 6631–6639.
33. Rossetti M., Gregori S., Roncarolo M.G. Granulocyte-colony stimulating factor drives the in vitro differentiation of human dendritic cells that induce anergy in naive T cells // *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40. P. 3097–3106.
34. Rai R.S., Regan L. Recurrent miscarriage // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 601–611.

## ОБСУЖДЕНИЕ: НЕОБХОДИМО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ? — НЕТ

---

Раж Рэй

Обследование и лечение женщин с ПНБ исторически основывалось на неподтвержденных доказательствах, предвзятости врачей и результатах небольших неконтролируемых исследований<sup>1</sup>. Это приводило к ситуациям, когда женщины получали лечение, эффективность которого не была доказана, а в некоторых случаях некоторые методы впоследствии даже оказывались вредными<sup>2</sup>. Это неприемлемо. При этом в современных условиях, когда пациенты все больше требуют и ожидают «лечения/излечения» их репродуктивных нарушений, на врачей возлагается задача отказаться от предыдущей практики и выбрать доказательный подход к ведению ПНБ.

Привлекательной выглядит концепция иммунной дисфункции в качестве причины спонтанных абортов. В то время как беременность традиционно рассматривается как «битва» между полуаллогенным плодом и матерью, где плод и окружающий трофобласт вынуждены избегать иммунной реакции, если эта реакция не будет подавляться, **иммунная «атака» на беременность до сих пор ничем не доказана**. С эволюционной точки зрения все выглядит так, что материнские иммунные клетки и трофобласт скорее сотрудничают, чем конкурируют<sup>3</sup>. Фактически нет доказательств наличия классической реакции «трансплантат против хозяина» при беременности. На сегодняшний день признано, что беременность сама по себе является не иммуносупрессивным состоянием, а состоянием, при котором иммунная система матери модулируется без супрессии.

Большинство данных, касающихся иммунного ответа трофобласта, были получены на моделях мышей, и такие же механизмы предположительно могут наблюдаться у людей. Несмотря на то что модуляция иммунной системы в совместный ответ, вероятно, развилась когда-то в процессе эволюции репродуктивных способностей млекопитающих, у различных классов млекопитающих последующее развитие иммунной модуляции может сильно различаться. Таким образом, следует с осторожностью относиться к экстраполяции на людей данных, полученных в результате наблюдения за беременностью мышей. Кроме того, наблюдаемые иммунные нарушения при неудачной беременности, скорее, являются следствием, а не причиной ее потери.

Несмотря ни на что, иммунотерапия используется в клинической практике для лечения ПНБ; основанием служит гипотеза, что причиной потери беременности может быть любое алло- или аутоиммунное состояние. Для того чтобы критически оценить эффективность иммунизации отцовскими лейкоцитами или лейкоцитами, полученными от стороннего донора (активная иммуниза-

ция), или применения ИВВ (пассивная иммунизация), а также модуляцию цитокинов в качестве лечения ПНБ, необходимо изучить целесообразность их применения с учетом результатов, имеющихся на сегодняшний день.

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ (ИЛИ НЕЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ) ИММУНОТЕРАПИИ

### ИММУНИЗАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТАМИ ОТЦА

Существует множество концепций, предлагающих объяснение механизма действия при активной иммунизации, при этом ни одно из них не было подвергнуто тщательному исследованию. Первая концепция аллоиммунной основы ПНБ базировалась на увеличении обмена антигенами лейкоцитов человека (HLA) между двумя партнерами, что препятствовало продукции материнских блокирующих антител, которые защищают плод от иммунологических атак<sup>4</sup>. Считалось, что женщины с благоприятно протекающей беременностью вырабатывали эти блокирующие антитела, а те, чья беременность закончилась спонтанным абортom, не вырабатывали. Иммунизация лейкоцитами, как сообщалось, способствует выработке блокирующих антител<sup>5</sup>. Однако **гипотеза блокирующих антител не нашла подтверждения**, а повышение обмена аллелей HLA класса I между партнерами было опровергнуто во многих статьях и в мета-анализе, проведенном Бейдуном (*Beydoun*) и соавт.<sup>6</sup>. Кроме того: а) продукция блокирующих антител обычно не выявляется до 28-й недели гестации и может исчезать между беременностями<sup>7</sup>; б) спонтанный аборт может произойти даже при наличии блокирующих антител<sup>8,9</sup>; в) женщины, у которых не вырабатываются блокирующие антитела, в некоторых случаях могут успешно выносить беременность. Есть данные, что иммунизация лейкоцитами человека также приводит к уменьшению количества НК-клеток<sup>10</sup> и модулированию уровня цитокинов, что способствует развитию Th2-типа иммунного ответа. Эти механизмы также не нашли подтверждения в крупных исследованиях, и не было показано, какое это имеет отношение к человеческой беременности.

### ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ/ИНТРАЛИПИД\*

Современные взгляды на этиологию привычного невынашивания направлены на аутоиммунную природу потери беременности (например, АФС), НК-клетки, нарушения цитокинового баланса в системе «мать—плод», Th17-клетки, а также на роль T<sub>рег</sub>-клеток. ИВВ оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на продукцию цитокинов, нейтрализацию антигенов, блокаду Fc-рецепторов, изменение в распределении и функционировании подтипов T-клеток, антител и аутоантигенов, что может потенциально нормализовать нарушенную регуляцию иммунного ответа, приводящего к потере беременности. При всем этом роль аутоантител, за исключением АФА, в патогенезе ПНБ не доказана<sup>2</sup>.

Взаимосвязь между содержанием НК-клеток в периферической крови и неблагоприятными репродуктивными исходами является одним из самых противоречивых разделов репродуктивной иммунологии. Уровень и активация НК-клеток зависят от различных факторов, таких как использование для анализа моноклеарных клеток цельной крови или ее фракции. Играет роль также время суток, в которое проводился забор образцов, подвергался ли

пациент физическим нагрузкам и были ли образцы предварительно заморожены<sup>11–15</sup>. Могут быть проведены различные тесты для определения НК-клеток, при этом наблюдается выраженная зависимость результата от того, проводился ли анализ цитотоксичности с высвобождением хрома-51 или экспрессии CD69. Важно отметить, что неизвестно, насколько точно анализ *in vitro* может отражать функции живого организма, и действительно ли подобное действие имеет биологическую значимость. Кроме того, неясно, какое количество НК-клеток считать патологическим. В то время как традиционно повышение уровня НК-клеток в периферической крови более 12% всех лимфоцитов считается пограничным состоянием между нормальным и повышенным уровнем<sup>16</sup>, в других публикациях повышение содержания до 29% считается нормальным показателем<sup>17</sup>. Таким образом, у пациенток с совершенно нормальными результатами количество НК-клеток может быть расценено как повышенное. Интересное исследование породило дальнейшие сомнения в отношении необходимости определения уровня НК-клеток периферической крови у женщин с привычным невынашиванием<sup>18</sup>. Так, авторы сообщили, что непосредственно после введения внутривенной канюли для забора крови у женщин с ПНБ отмечалось увеличение содержания НК-клеток относительно лимфоцитов, повышение концентрации и активности НК-клеток в миллилитре крови по сравнению с контрольной группой женщин, не имеющих нарушений фертильности. Однако эти различия исчезали через 20 мин при очередном заборе крови через ту же канюлю. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня НК-клеток, которое сначала наблюдалось у женщин с ПНБ, является, скорее, транзиторным, а не постоянным.

Несмотря на указанные выше предостережения и учитывая ажиотаж, связанный с ними, тестирование на выявление НК-клеток периферической крови позиционируется как информативный диагностический тест, служащий руководством для назначения различных видов иммуносупрессивной терапии у пациентов либо с привычным невынашиванием, либо с бесплодием. При этом в нескольких небольших наблюдательных исследованиях появились сообщения об увеличении активности НК-клеток периферической крови с последующими неудачами при зачатии или потерями беременности<sup>16, 19–24</sup>. В то же время крупнейшее наблюдательное исследование с участием 552 женщин, имеющих в анамнезе от двух до шести потерь беременности, показало, что цитотоксичная активность НК-клеток периферической крови не влияет на исход последующей беременности. В свою очередь, в метаанализе данных 22 исследований сообщили об отсутствии взаимосвязи между количеством или активностью НК-клеток периферической крови и исходом беременности<sup>25</sup>. НК-клетки матки, фенотипически и функционально отличающиеся от НК-клеток периферической крови и количество которых максимально в период имплантационного окна, представляют наибольший интерес. Несмотря на то что было доказано наличие колебаний количества НК-клеток матки во время менструального цикла<sup>26</sup>, в нескольких исследованиях в матках женщин с ПНБ был выявлен повышенный уровень НК-клеток<sup>27–29</sup>. Крупнейшее проспективное исследование показало **отсутствие зависимости между количеством НК-клеток матки и исходом беременности**<sup>27</sup>. Кроме того, проспективное рандомизированное исследование, проводимое в целях оценки эффективности супрессии повышенного количества НК-клеток матки преднизолоном, сообщило об отсутствии значимой разницы в вероятности рождения живого ребенка между пациентками, получавшими преднизолон или плацебо<sup>29</sup>. Удивительно? Возможно,

нет. Известно, что взаимодействие между HLA-C и KIR на НК-клетках децидуальной оболочки может влиять на успешность событий на ранних сроках гестации после произошедшей имплантации<sup>30</sup>. Как в генетических, так и функциональных исследованиях высказались в поддержку мнения, что активация децидуальных НК-клеток лигандами MHC на трофобласте способствует благоприятному исходу беременности<sup>30</sup>.

Интралипид<sup>®</sup> как альтернатива ИВВ представляет собой 20% жировую эмульсию для внутривенного введения, применяемую в клинической практике. В его состав входит соевое масло, а также фосфолипиды куриного желтка, глицерин и вода. Одиночное небольшое нерандомизированное исследование, представленное только в сокращенной форме, показало, что в 50% всех беременностей и в 46% клинически подтвержденных беременностей у женщин при усилении Th1-типа цитокинового ответа отмечаются повторяющиеся нарушения имплантации. Результаты, полученные при ПНБ, опубликованы не были. Механизм, с помощью которого Интралипид<sup>®</sup> модулирует иммунную систему, до сих пор неясен. Предполагается, что жирные кислоты эмульсии способствуют активации лигандами PPAR-рецепторов, экспрессируемых НК-клетками. Было показано, что активация подобных ядерных рецепторов снижает цитотоксичную активность НК-клеток, способствуя имплантации<sup>31</sup>. Для полной ясности необходимы рандомизированные исследования.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ

Пациентка с ПНБ заинтересована скорее в результатах последующей беременности, а не в их теоретическом обосновании. Если результаты лечения будут иметь доказанную эффективность, механизм можно выяснить в дальнейшем. Однако важным моментом при оценке любого вмешательства, предлагаемого в качестве метода лечения ПНБ, является необходимость учета существования двух важных факторов, определяющих исход беременности. Речь идет о возрасте матери и количестве потерь беременности в анамнезе. Распространенность спорадических анеуплоидий плода составляет примерно 50% у женщин в возрасте от 40 до 44 лет и повышается до 75% в возрасте, превышающем 45 лет. Основываясь на 15% распространенности клинических потерь беременности, 35% женщин с тремя последовательными спонтанными абортами будут иметь только один шанс. Среди женщин в возрасте до 39 лет на фоне проводимого лечения частота рождения живого ребенка может варьировать от 65 до 70%<sup>33</sup>. Тем не менее у 30–35% женщин с повторяющейся причиной можно ожидать повторения потери беременности. Эффективность любого предполагаемого лечения может быть оценена на основании изменения вероятности спонтанного разрешения причины ПНБ. Этот факт подтверждает то, что иммунотерапия может быть эффективной скорее для определенных подгрупп пациенток с ПНБ, чем для всех женщин с привычным невынашиванием в целом. Однако эти подгруппы четко не определены.

## ИММУНИЗАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТАМИ ОТЦА

В многочисленных исследованиях изучали эффективность иммунизации лейкоцитами отца как способа лечения ПНБ. В этих исследованиях, которые использовали различные методики, критерии включения и анализа, были получены противоречивые результаты. Самое крупное двойное слепое многоцентровое

рандомизированное исследование (183 женщины) показало, что при анализе в зависимости от полученного лечения у **36% женщин из группы лечения наблюдался положительный результат, тогда как в контрольной — 48%** (ОШ — 0,60; 95% ДИ — 0,33–1,12)<sup>34</sup>. Если ограничить анализ только теми, у кого произошло зачатие, то благоприятный исход наблюдался у 46% женщин, прошедших иммунизацию. В то же время среди женщин, которым проводились инъекции плацебо (натрия хлорида), успешное достижение беременности наблюдалось в 65% случаев (ОШ — 0,45; 95% ДИ — 0,22–0,91). Это предполагает, что иммунизация может повышать вероятность развития клинически распознаваемых потерь беременности. Частично учитывая данные этого большого исследования и отсутствие научного обоснования, лежащего в основе иммунизации лейкоцитами отца, FDA в 2002 г. издало руководство. В нем было отмечено отсутствие эффективности этого лечения и напоминание клиницистам о том, что данный вид терапии может предлагаться только в контексте исследований методов лечения. Также в нем отмечалась необходимость разработки новых лекарственных препаратов для применения в США (<http://www.fda.gov/CBER/ltr/lit013002.htm>).

Выводы некоторых опубликованных метаанализов также были противоречивыми. В Кокрановском анализе, опубликованном в 2006 г. и основанном на данных 12 исследований (641 женщина), доложили о полученном значении ОШ 1,23 (95% ДИ — 0,89–1,70) среди тех, кому были назначены лейкоциты отца, по сравнению с контрольной группой<sup>35</sup>. Исходя из результатов анализа в зависимости от полученного лечения значимой разницы между исследуемой и контрольной группами (4 исследования; 350 женщин; ОШ — 1,35; 95% ДИ — 0,89–2,05) не выявлено.

### **ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ**

При изучении применения ИВВ использовались различные препараты, дозы, время начала лечения, частота и продолжительность введения. Кроме того, в исследовании были использованы иные критерии включения. В ряд исследований вошли только те, кто имел аутоиммунные нарушения, в других же исследованиях занимались изучением женщин с ПНБ невыясненной этиологии. В связи с этим в настоящее время единственным допустимым методом оценки эффективности ИВВ в качестве лечения ПНБ может быть изучение результатов метаанализа. Кокрановский обзор<sup>35</sup> показал, что независимо от анализа назначенного лечения (ОШ — 1,18; 95% ДИ — 0,72–1,93; анализ не проведен: ОШ — 0,98; 95% ДИ — 0,61–1,58) применение **ИВВ не улучшило исходы беременности у женщин с ПНБ**. Результаты этого анализа нашли подтверждение в двух недавних публикациях, в которых было сказано, что независимо от дозы ИВВ, времени его введения (до беременности, на ранних сроках беременности) или от того, первичным или повторным является невынашивание, **использование ИВВ не связано с повышением частоты рождения живого ребенка**<sup>36, 37</sup>.

### **ДРУГИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ**

Другие агенты также могут быть использованы в целях увеличения шанса на рождение живого ребенка при ПНБ. В качестве примера можно привести Г-КСФ и анти-ФНО- $\alpha$ . Выполнено одно исследование, изучающее действие Г-КСФ, и ни одного — в отношении анти-ФНО- $\alpha$ . Для того чтобы можно было рекомендовать рутинное использование других агентов, необходимы испытания с накоплением достаточного количества данных об их эффективности.

## ВЫВОДЫ

Отсутствие научных доказательств целесообразности иммунотерапии не останавливает ее применение в клинической практике. Однако, несмотря на ограниченные данные, метаанализ показал, что **ни иммунизация лейкоцитами отца, ни применение ИВВ у женщин с ПНБ не показали должного эффекта**. Необходимо воздержаться от использования этих иммуномодулирующих агентов до тех пор, пока не будут проведены проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования на специально отобранных пациентках с конкретными иммунными нарушениями.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rai R., Clifford K., Regan L. The modern preventative treatment of recurrent miscarriage // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1996. Vol. 103. P. 106–110.
2. Rai R., Regan L. Recurrent miscarriage // Lancet. 2006. Vol. 368. P. 601–611.
3. Parham P. NK cells and trophoblasts: Partners in pregnancy // J. Exp. Med. 2004. Vol. 200. P. 951–955.
4. Rocklin R.E., Kitzmiller J.L., Carpenter C.B. et al. Maternal-fetal relation. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortions // N. Engl. J. Med. 1976. Vol. 295. P. 1209–1213.
5. Takakuwa K., Kanazawa K., Takeuchi S. Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent aborters: The role in successful pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. 1986. Vol. 10. P. 1–9.
6. Beydoun H., Saftlas A.F. Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions // Tissue Antigens. 2005. Vol. 65. P. 123–135.
7. Regan L., Braude P.R., Hill D.P. A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy // Hum. Reprod. 1991. Vol. 6. P. 294–298.
8. Peña R.B., Cadavid A.P., Botero J.H. et al. The production of MLR-blocking factors after lymphocyte immunotherapy for RSA does not predict the outcome of pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 1998. Vol. 39. P. 120–124.
9. Jablonowska B., Palfi M., Ernerudh J. et al. Blocking antibodies in blood from patients with recurrent spontaneous abortion in relation to pregnancy outcome and intravenous immunoglobulin treatment // Am. J. Reprod. Immunol. 2001. Vol. 45. P. 226–231.
10. Kwak J.Y., Gilman-Sachs A., Moretti M. et al. Natural killer cell cytotoxicity and paternal lymphocyte immunization in women with recurrent spontaneous abortions // Am. J. Reprod. Immunol. 1998. Vol. 40. P. 352–358.
11. Pross H.F., Maroun J.A. The standardization of NK cell assays for use in studies of biological response modifiers // J. Immunol. Methods. 1984. Vol. 68. P. 235–249.
12. Plackett T.P., Boehmer E.D., Faunce D.E. et al. Aging and innate immune cells // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 76. P. 291–299.
13. Reichert T., DeBruyere M., Deneys V. et al. Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians // Clin. Immunol. Immunopathol. 1991. Vol. 60. P. 190–208.
14. Porzolt F., Gaus W., Heimpel H. The evaluation of serial measurements of the NK cell activity in man // Immunobiology. 1983. Vol. 165. P. 475–484.
15. Strong D.M., Ortaldo J.R., Pandolfi F. et al. Cryopreservation of human mononuclear cells for quality control in clinical immunology. I. Correlations in recovery of K- and NK-cell functions, surface markers, and morphology // J. Clin. Immunol. 1982. Vol. 2. P. 214–221.
16. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles // Am. J. Reprod. Immunol. 1996. Vol. 35. P. 376–382.

17. Eidukaite A., Siaurys A., Tamosiunas V. Differential expression of KIR/NKAT2 and CD94 molecules on decidual and peripheral blood CD56bright and CD56dim natural killer cell subsets // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81, suppl. 1. P. 863–868.
18. Shakhar K., Rosenne E., Loewenthal R. et al. High NK cell activity in recurrent miscarriage: What are we really measuring? // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2421–2425.
19. Aoki K., Kajjura S., Matsumoto Y. et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* 1995. Vol. 345, N 8961. P. 1340–1342.
20. Emmer P.M., Nelen W.L., Steegers E.A. et al. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56(pos) CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 1163–1169.
21. Fukui A., Fujii S., Yamaguchi E. et al. Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 41. P. 413–422.
22. Ntrivalas E.I., Kwak-Kim J.Y., Gilman-Sachs A. et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 855–861.
23. Putowski L., Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J. et al. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study) // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 112. P. 192–196.
24. Yamada H., Morikawa M., Kato E.H. et al. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. P. 351–354.
25. Katano K., Suzuki S., Ozaki Y. et al. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: A large cohort study // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. P. 1629–1634.
26. Mariee N., Tuckerman E., Ali A. et al. The observer and cycle-to-cycle variability in the measurement of uterine natural killer cells by immunohistochemistry // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 95. P. 93–100.
27. Tuckerman E., Laird S.M., Prakash A. et al. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. P. 2208–2213.
28. Clifford K., Flanagan A.M., Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: A histomorphometric study // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2727–2730.
29. Quenby S., Kalumbi C., Bates M. et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 980–984.
30. Colucci F., Boulenouar S., Kieckbusch J. et al. How does variability of immune system genes affect placentation? // *Placenta.* 2011. Vol. 32. P. 539–545.
31. Roussev R.G., Acacio B., Ng S.C. et al. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60. P. 258–263.
32. Shreeve N., Sadek K. Intralipid therapy for recurrent implantation failure: New hope or false dawn? // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 93. P. 38–40.
33. Clifford K., Rai R., Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 387–389.
34. Ober C., Karrison T., Odem R.R. et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: A randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 365–369.
35. Porter T.F., LaCoursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2. CD000112.
36. Ata B., Tan S.L., Shehata F. et al. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1080–1085.
37. Stephenson M.D., Kutteh W.H., Purkiss S. et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: A multicentered randomized placebo-controlled trial // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. P. 2203–2209.

## **АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПРИВЫЧНАЯ ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Соня Затти, Андреа Лоджаконо, Анжела Тинкани

### **ВВЕДЕНИЕ**

Цель этой главы — обзор современной литературы по вопросу взаимосвязи аутоиммунных нарушений и потери беременности как в I триместре вследствие спонтанного ее прерывания, так и во II и в III триместрах вследствие антенатальной гибели плода. Большое число аутоантител вызывает нарушения репродуктивной функции, но часто неясно, имеет ли тот или иной вид антител патогномичное значение. Для того чтобы вызвать прерывание беременности, аутоантитела должны вступить в реакцию с антигенами плаценты. При некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ, АФС, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, болезнь Крона и другие воспалительные заболевания кишечника, появляются антитела, наличие которых сопровождается потерей беременности. В других случаях возможно появление аутоантител, направленных против всех стадий процесса репродукции, но они не связаны с наличием аутоиммунных заболеваний. Некоторые из этих антител сочетаются с нарушением процесса зачатия, таким как антиовариальные антитела, антиспермальные антитела, антитела к эндометрию, которые обнаруживаются при эндометриозе, а также антитела к прозрачной оболочке. Другие антитела воздействуют на трофобласт. Моноклональные АФА реагируют с трофобластом человека, вызывая высвобождение апоптотических микрочастиц. Апоптоз мембран клеток приводит к выходу на их поверхность фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин в микрочастицах. В связи с этим выработка АФА к фосфатидилсерину может усиливаться. Фосфатидилэтаноламин экспрессируется трофобластом и может быть антигеном для антител к фосфатидилэтаноламину. Если трофобласт является мишенью для аутоиммунных процессов, нарушение состояния эмбриона развивается на более поздних стадиях, основным проявлением данного нарушения будет потеря беременности. В более поздние стадии аутоантитела IgG могут проникать через плаценту и воздействовать непосредственно на эмбрион или плод. Анти-Ro-антитела могут влиять на проводящую систему сердца плода, приводя к развитию сердечных блокад у плода. Антитела к ламинину или фибронектину могут повреждать цитоскелет развивающегося эмбриона. Однако их связь с потерей беременности в настоящее время не доказана.

Комбинации антител могут играть большее значение, чем наличие одного типа антител<sup>1</sup>. При этом аутоиммунные состояния чаще сочетаются с поли-

клональной структурой антител, а не с мономорфной<sup>2</sup>. АФА (антикардиолипиновые, против  $\beta_2$ -ГП1, протромбина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтанолamina), наличие которых достоверно связано с потерей беременности, рассматриваются в других главах этой книги и в этом разделе не обсуждаются. Многие женщины с потерей беременности имеют несколько иммунологических нарушений, связанных с: 1) повышенной предрасположенностью к нарушению иммунологической аутоотолерантности и воспалительным реакциям и 2) нарушением регуляции иммунологического ответа матери к специфическим антигенам плода или трофобласта<sup>3</sup>.

## **АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ БЕРЕМЕННОСТИ**

Адаптация иммунологического ответа к беременности описана в главе 27. Ниже приводится краткое описание с акцентом на изменения, происходящие при аутоиммунных заболеваниях.

### **БАЛАНС ЦИТОКИНОВ**

Цитокины играют важную роль в поддержании беременности путем модуляции иммунной и эндокринной систем. Полное описание иммунобиологии беременности и ее прерывания представлено в главе 27. Вкратце, для развития беременности важен правильный баланс между провоспалительными (Th1) и противовоспалительными (Th2) цитокинами. Трофобласт при стимуляции прогестероном продуцирует ИЛ-4 и ИЛ-10, которые индуцируют Th0-клетки к дифференцировке в клетки Th2-типа в децидуальной оболочке. Вырабатываемые клетками Th2-типа цитокины ИЛ-4 и ИЛ-6 индуцируют высвобождение ХГЧ в трофобласте. ХГЧ стимулирует секрецию желтым телом прогестерона<sup>4</sup>. Баланс между цитокинами Th1/Th2-типа может регулироваться НК-клетками Т-клеток в децидуальной оболочке. ХГЧ предотвращает апоптоз желтого тела, тем самым сохраняя продукцию прогестерона и высвобождение цитокинов Th2-типа в опосредованных цитокинами участках взаимодействия эндокринной системы матери, децидуальной оболочки, иммунной системы и трофобласта.

Считается, что при ПНБ уровень продукции цитокинов Th1-типа более высокий, чем у женщин, беременность которых заканчивается родами. Предполагают, что этот механизм объясняет, почему примерно у 70% женщин с ревматоидным артритом (заболеванием, связанным с активацией продукции цитокинов Th1-типа) возникает временная ремиссия при беременности. При этом СКВ, являющаяся заболеванием, связанным с Th2-типом иммунного ответа, чаще обостряется.

### **НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ (НК-КЛЕТКИ)**

Количество гранулярных лимфоцитов эндометрия, экспрессирующих такие маркеры НК-клеток, как CD56, но не имеющих, например, CD16 и CD57, увеличивается в поздней секреторной фазе менструального цикла. Около 70–80% из них представлены лимфоцитами децидуальной оболочки в I триместре беременности<sup>4</sup>. Децидуальные НК-клетки не обладают цитолитической активностью, но вырабатывают ИФН- $\gamma$ , который активирует децидуальные макрофаги. НК-клетки имеют очень важное значение во время беременности, так как обеспечивают достаточную васкуляризацию места имплантации и влияют на размеры плаценты<sup>5</sup>. Цитокины Th2-типа могут

влиять на децидуальные НК-клетки, предупреждая их повреждающее влияние на трофобласт. Однако цитокины Th1-типа, такие как ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , могут индуцировать повреждающую активность НК-клеток. При активации децидуальные НК-клетки могут становиться цитотоксичными и, так же как и НК-клетки периферической крови, влиять на беременность, способствуя развитию спонтанного аборта<sup>6</sup>.

Плотность децидуальных НК-клеток в предимплантационном периоде выше у женщин с ПНБ. Есть данные<sup>7</sup>, что секреция ИЛ-6 и ИЛ-8 НК-клетками децидуальной оболочки и макрофагами, полученными от женщин со спонтанными абортами, ниже, чем в контрольной группе. ИЛ-6 и ИЛ-8 могут играть роль в ремоделировании спиральных артерий, при этом нарушение этого процесса может сопровождаться прерыванием беременности. Доля иммуносупрессивных подтипов НК-клеток (NK3 и NK1) при потере беременности ниже, чем при нормально протекающей гестации. Прогестерон, пролактин, ХГЧ и растворимые HLA-G1 могут способствовать поддержанию толерантности плода путем индукции продукции иммуносупрессивных подтипов НК-клеток<sup>8</sup>.

### ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

TLR играют роль в определении баланса Th1/Th2: их активация способствует преобладанию Th-типа иммунного ответа и ингибирует продукцию цитокинов Th2-типа. Избыточная экспрессия TLR3 в децидуальной оболочке может вызвать активацию НК-клеток децидуальной оболочки и может быть связана с потерей беременности. В недавних исследованиях была показана патологически высокая экспрессия TLR3 у пациенток с ПНБ неустановленной этиологии в сравнении с контрольной группой здоровых пациенток, которым проводился искусственный аборт. НК-клетки децидуальной оболочки способствуют развитию иммунологической толерантности и успешному течению беременности путем подавления воспалительных Th17-клеток с помощью ИФН- $\gamma$ , секретлируемого подтипом НК-клеток CD56-«яркие» CD27<sup>+</sup>. Этот ответ отсутствует у пациенток с ПНБ, что приводит к выраженной ответной реакции Th17-клеток и распространенной местной воспалительной реакции<sup>10</sup>.

### АУТОАНТИТЕЛА И НК-КЛЕТКИ

Недавнее исследование<sup>11</sup> показало, что женщины со спонтанным прерыванием беременности, у которых при обследовании выявляются аутоантитела (антифосфолипидные и к тиреопероксидазе), имеют такой же уровень НК-клеток децидуальной оболочки, что и женщины, у которых аутоантитела не выявляются. Таким образом, наличие аутоантител не влияет на содержание децидуальных НК-клеток в эндометрии во время имплантации. Тем не менее у пациенток с АФС и потерей беременности в периферической крови обнаруживается увеличение количества НК-клеток<sup>12</sup>.

### СООТНОШЕНИЕ Th1/Th2 И ГЕНОТИПЫ ЦИТОКИНОВ

Некоторые исследования показывают, что иммуногенетический профиль при потере беременности свидетельствует о нарушении баланса цитокинов Th2-типа. Костис (*Costeas*) и соавт.<sup>13</sup> показали, что женщины с высокой частотой прерывания беременности в сравнении с женщинами, у которых беременность завершилась успешно, имеют иные иммунологические профили. Кроме того, полиморфизм промоторного гена ИЛ-10 является ключевым фактором, требуемым для сохранения

или прерывания беременности<sup>7,14,15</sup>. У женщин с ПНБ наблюдается повышенная концентрация ИФН- $\gamma$ , в связи с чем генотип ИФН- $\gamma$  T/T, сочетающийся с высоким уровнем продукции ИФН- $\gamma$ , может быть фактором риска ПНБ<sup>15</sup>.

### ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР

ГМ-КСФ играет важную роль в балансе Th1/Th2-цитокинов, так как он стимулирует выработку простагландинов, ФНО, ИЛ-1, активатора плазминогена и ИЛ-6. Перриконе (*Perricone*) и соавт.<sup>16,17</sup> обнаружили, что женщины с ПНБ имеют значительно более низкий уровень ГМ-КСФ.

### АЛЛОАНТИТЕЛА

На ранних стадиях беременности в ответ на антигены плода вырабатываются аллоантитела к антигенам отца<sup>18</sup>. Их роль в успешном течении беременности до сих пор неясна. Основываясь на этом, Биман (*Beaman*) и соавт.<sup>19</sup> предложили потенциальный алгоритм обследования, который необходимо выполнить, чтобы обнаружить наличие или отсутствие причин ПНБ иммунологического генеза.

### АУТОАНТИТЕЛА

АКЛА, АНА и антитела к двойной цепи ДНК часто выявляются у женщин с потерей беременности даже без четкого наличия аутоиммунного заболевания. Однако эти антитела также обнаруживаются и у женщин с нормальным течением беременности<sup>3,20</sup>. В 2006 г. Шонфилд (*Shoenfeld*) и соавт.<sup>21</sup> опубликовали данные исследования, где изучалась взаимосвязь между аутоантителами и нарушениями репродуктивной функции. Авторы оценили количество аутоантител в четырех группах женщин: с аутоиммунными заболеваниями, бесплодием, ПНБ и в контрольной. Все пациентки были обследованы на наличие следующих антител: АФА, антител к аннексину V, лактофerrину, тиреоглобулину, тиреопероксидазе, протромбину, АНА-Нер2 и к *saccharomycetes cerevisiae* (ASCA). Значительно выше, чем в контрольной группе, были уровни ASCA, АФА и антипротромбиновых антител. Антипротромбиновые антитела и АФА чаще выявлялись у женщин при потерях беременности на поздних сроках, ASCA одинаково часто встречались как при потерях беременности на ранних, так и на поздних сроках. Антипротромбиновые антитела выявлялись при повторных потерях беременности, но никогда — при первых. Это может означать, что антитела появляются после первой беременности, когда при гибели эмбриона и апоптоза мембраны трофобласта происходит выход фосфолипидов на поверхность мембраны клеток, где они могут связываться с протромбином. ASCA в этом исследовании также были связаны с развитием ПНБ. Их наличие может быть предиктором развития болезни Крона спустя много лет<sup>22</sup>.

### Антинуклеарные антитела

Наличие АНА является характерной чертой многих аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ, однако эти антитела могут также обнаруживаться и у здоровых людей. Возможная роль АНА в репродуктивных нарушениях в значительной степени не определена, а взаимосвязь между АНА и ПНБ остается спорной. Тем не менее увеличение уровня АНА и антител к одно- или двухспиральной ДНК (ssDNA, dsDNA) отмечается у 35% женщин с ПНБ, в то время как у женщин фертильного возраста частота их обнаружения

составляет менее 10%. Однако Шонфилд (*Shoenfeld*) и соавт.<sup>21</sup> обнаружили значительное увеличение частоты выявления АНА только у женщин с ПНБ и аутоиммунными заболеваниями, в то время как у женщин с ПНБ без аутоиммунных заболеваний частота их выявления сопоставима с контрольной группой. У некоторых женщин из этой группы также обнаруживаются антитела к гистонам или компонентам ядра, не связанным с ДНК (Sm, RNP, SSA, SSB, Scl70)<sup>24</sup>. Наличие АНА сопровождается увеличением активности воспалительной реакции вокруг плаценты, что индуцирует окружение, которое не способствует «принятию» эмбриона. Есть информация, что в этом случае может быть эффективна противовоспалительная профилактическая терапия глюкокортикоидами, однако это утверждение остается спорным<sup>25</sup>.

### Антитела к Ro/SSA и La/SSB

Риск развития врожденной полной блокады сердца у плода с формированием сердечной недостаточности и возможной внутриутробной гибелью у пациенток с этими антителами составляет 1–2%<sup>26–28</sup>. Некоторые авторы считают, что риск превышает 55%, если у матери отмечается сочетание анти-Ro-антител с гипотиреозом<sup>29,30</sup>. Изотип IgG может проникать через плаценту на сроке после 16 нед и связываться с клетками сердца плода. Антитела, судя по всему, приводят к нарушению клиренса кардиомиоцитов, подвергшихся процессу апоптоза. После развития врожденной полной блокады сердца этот процесс необратим и сопровождается большим количеством осложнений и высокой смертностью со стороны плода. У беременных с врожденной полной блокадой сердца у ребенка в анамнезе риск рецидива составляет 16%. Терапия фторсодержащими глюкокортикоидами, такими как дексаметазон или бетаметазон, неэффективна<sup>31,32</sup>. Для профилактики данного нарушения рекомендовано использование низких доз внутривенного Ig<sup>33</sup>, что, однако, не показало эффективности в уменьшении частоты развития врожденной полной блокады сердца и снижения уровня антител у матери. Недавние исследования<sup>34,35</sup> показали, что терапия гидроксихлорохином может снизить частоту кардиальных осложнений у плода пациентки с анти-Ro-антителами.

## АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исследование, проведенное в Дании, результаты которого были опубликованы в 2008 г.<sup>36</sup>, показало, что женщины с некоторыми иммунологическими нарушениями (СКВ, гипер- и гипотиреозом, воспалительными заболеваниями кишечника и сахарным диабетом 1-го типа) имеют более высокий риск спонтанного аборта. Риск потери беременности увеличивается после диагностики аутоиммунного заболевания, и это может быть связано с нарушением аутоотолерантности и предрасположенностью к повышенному воспалительному ответу. Есть сообщения, что высокий уровень ФНО- $\alpha$  в плазме является фактором высокого риска развития в последующем спонтанного аборта у женщин с потерями беременности в анамнезе<sup>37</sup>. Плазма женщин с спонтанными абортами и эуплоидным набором хромосом у абортуса содержит значительно большее количество провоспалительных цитокинов (ФНО- $\gamma$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-6)<sup>38</sup>. При многих аутоиммунных заболеваниях дефицит маннозосвязывающего лектина, коррелирует с более быстрым прогрессированием из-за повышенного воспалительного ответа, связанного с нарушением клиренса апоптотических клеток иммунного комплекса<sup>3</sup>.

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНТИТИРЕОИДНЫЕ АНТИТЕЛА

АИТ — наиболее распространенное аутоиммунное заболевание, возникающее у 5–20% беременных. Ранее было предположение, что ТАТ являются независимыми маркерами наличия риска во время беременности, даже при эутиреозе. Несмотря на это, механизм, посредством которого ТАТ влияют на беременность, неизвестен. Развитие АИТ, по-видимому, связано с аутоиммунной Th1-опосредованной реакцией. Наличие антитиреоидных антител может отражать скорее предрасположенность к перечисленным выше аутоиммунным заболеваниям, чем явные отклонения уровней гормонов щитовидной железы (см. тиреодит Хашимото)<sup>1</sup>. Недавно Твиг (*Twig*) и соавт.<sup>22</sup> предоставили информацию, согласно которой ТАТ оказывает свое действие двумя способами — ТТГ-зависимым и ТТГ-независимым. Последний включает количественные и качественные изменения профиля Т-клеток эндометрия, приводящие к уменьшению секреции ИЛ-4 и ИЛ-10 в сочетании с гиперсекрецией ИФН- $\gamma$ . Это предположение подтверждается одновременным выявлением ТАТ и неорганоспецифических аутоантител, а также увеличением уровня и активности цитотоксических НК-клеток при ПНБ<sup>39</sup>. В связи с этим было высказано предположение, что ТАТ является отражением генерализованной активации иммунной системы (возможно, вследствие дисфункции Т-лимфоцитов), так как они определяются одновременно с активированными Т-клетками в полости матки<sup>40</sup>. Более того, АИТ часто встречается одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ и синдром Шегрена<sup>22</sup>.

У эутиреоидных женщин с ранее выявленным АИТ во время беременности может развиваться манифестный гипотиреоз из-за увеличения уровня тиреоидсвязывающего глобулина с последующим снижением уровня Т<sub>4</sub> и компенсаторным увеличением ТТГ в связи с повышением уровня эстрогенов и ХГЧ<sup>17</sup>. Уровень ТТГ более 2,5 мМЕ/л в I триместре удваивает риск потери беременности, но не влияет на риск развития преждевременных родов в сравнении с женщинами с низким уровнем ТТГ<sup>30, 41</sup>. ТТГ стимулирует активность НК-клеток. Таким образом, высокая частота возникновения спонтанных аборт может быть следствием очень легкой гипофункции щитовидной железы в сочетании с аутоиммунными механизмами, из-за которых щитовидная железа имеет сниженную способность адаптироваться к повышенным требованиям во время беременности.

Некоторые авторы описывают более высокую распространенность антител к тиреоглобулину или тиреопероксидазе у женщин с потерями беременности в анамнезе. Кроме того, риск прерывания беременности у женщин с ТАТ, судя по имеющимся данным, составляет 10–32% в сравнении с 3–16% в контрольной группе<sup>40, 43, 44</sup>. При этом другие авторы<sup>21</sup> не обнаружили связи между антитиреоидными антителами и ПНБ. Впоследствии также оказалось, что антитела к тиреоглобулину также достоверно связаны с потерями беременности на поздних сроках. В 2011 г. был проведен метаанализ<sup>45</sup> данных исследований наличия антител к тиреопероксидазе и их связи с ПНБ и преждевременными родами. Метаанализ включал 30 статей о 31 исследовании (19 когортных и 12 по типу «случай–контроль»), в которых приняли участие 12 126 женщин. Была выявлена сильная связь между наличием у матери ТАТ и развитием спонтанных аборт и преждевременных родов. В двух рандомизированных исследованиях<sup>44, 46</sup> было изучено влияние лечения левотироксином на развитие спонтанных аборт. В обоих исследованиях было показано снижение

частоты потерь беременности, а сам метаанализ продемонстрировал выраженное снижение риска развития спонтанного аборта на 52% при терапии левоти-роксином (ОР — 0,48; ДИ — 0,25–0,92).

Если АИТ является объяснением для развития ПНБ, лечение с помощью инфузий внутривенного Ig должно не только нейтрализовать антитела, но и обеспечивать необходимую модуляцию функций иммунной системы. Однако у этой группы женщин наблюдается выраженный эффект от заместительной терапии препаратами щитовидной железы<sup>44</sup>, при этом влияние заместительной терапии у женщин с эутиреозом на частоту рождения живого ребенка выше, чем при использовании внутривенного Ig<sup>44,45</sup>.

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет 1-го типа является следствием аутоиммунного процесса, направленного против островковых клеток поджелудочной железы. Колебания уровня глюкозы вызывают большие изменения уровня инсулина и могут приводить к развитию кетоацидоза. Как инсулин, так и кетонные тела в моделях на животных негативно влияют на плаценту и могут оказывать повреждающее влияние на плаценту человека, однако доказательства, что на фоне сахарного диабета происходит увеличение частоты развития спонтанных аборт, ограничиваются случаями неконтролируемого сахарного диабета 1-го типа при повышенном уровне гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>)<sup>47,48</sup>. Таким образом, до введения инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа успешные исходы беременности наблюдались у 2% женщин с этим заболеванием. Считается, что наличие контролируемого сахарного диабета не сопровождается развитием ПНБ<sup>49</sup>. Целью терапии у женщин детородного возраста должен быть уровень HbA<sub>1c</sub> ниже 6,1%. Планирование беременности и прегонцепционная подготовка включают жесткий контроль за уровнем гликемии, что позволяет снизить риск неблагоприятного исхода беременности.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Воспалительные заболевания кишечника включают болезнь Крона и язвенный колит. Имеются данные, что наличие активной стадии болезни Крона на момент зачатия связано с развитием ПНБ<sup>21,50</sup>. Однако эта связь не была подтверждена в других исследованиях<sup>51,52</sup>, в которых определяли воспалительные заболевания кишечника как фактор риска неблагоприятного исхода беременности. Интересно, что антитела к сахаромицетам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) были связаны с развитием ПНБ в исследовании, проведенном Шонфилдом (*Shoenfeld*) и соавт.<sup>21</sup> (ОШ для потери беременности — 3,9; 95% ДИ — 1,5–10,6). Наличие ASCA связано с болезнью Крона и другими воспалительными заболеваниями кишечника. Они могут быть предиктором развития болезни Крона за много лет до ее дебюта<sup>53</sup>. Клиническое значение этих антител не определено, однако кажется разумным, что в случаях ПНБ в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и наличием ASCA перед наступлением беременности необходимо добиться ремиссии воспалительного процесса в кишечнике.

### ДРУГИЕ АУТОАНТИТЕЛА И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Несколько видов неклассических антител (направленных на протромбин, тромбопластин или митохондрии типа М5) могут выявляться у женщин

с ПНБ, однако их клиническое значение остается неясным<sup>54</sup>. Другой интересной особенностью при ПНБ с АНА и ТАТ является увеличение уровня периферических CD19<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup>-клеток, которые, как полагают, вырабатывают поливалентные антитела (преимущественно IgM) к гормонам (эстрадиолу, прогестерону, ХГЧ) и нейротрансмиттерам (эндорфинам, серотонинам) и могут отвечать за недостаточную децидуализацию и, соответственно, уменьшение кровоснабжения эндометрия.

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Многие препараты, используемые при аутоиммунных заболеваниях, можно применять и для профилактики потери беременности. Некоторые из них упомянуты в этой книге. Возможные терапевтические подходы включают использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>), НМГ, глюкокортикоидов, внутривенного введения Ig и использование иммуномодулирующих препаратов.

### АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН<sup>®</sup>) И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

И ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>), и НМГ используются у пациенток с АФС и в некоторых случаях у пациенток с неблагоприятными исходами беременности, причина возникновения которых не выяснена. Эмпирически эта терапия может использоваться и у женщин с ПНБ неустановленной этиологии<sup>56</sup>. Их роль при АФС обсуждается в главе 21. Роль антикоагулянтов при ПНБ неустановленной этиологии описана в главе 25.

### ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды могут уменьшать воспаление и подавлять активность нескольких типов иммунных клеток, включая Т-клетки<sup>57</sup>, за счет угнетения транскрипции регулятора NF-κB (который способствует продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α). Введение преднизолона приводит к уменьшению повышенного уровня НК-клеток эндометрия при ПНБ<sup>58</sup>. Накашима (*Nakashima*)<sup>59</sup> проводил лечение глюкокортикоидами пациенток с потерями беременности и высокой активностью НК-клеток; у пациенток с нормализацией активности НК-клеток на фоне лечения наблюдалось уменьшение частоты прерывания беременности. В исследовании, проведенном Бансалом (*Bansal*) и соавт.<sup>60</sup>, терапия глюкокортикоидами начиналась на преконцепционном этапе и ограничивалась ранними сроками беременности. Лечению подвергались женщины без АФС. Авторы сделали вывод, что использование глюкокортикоидов в данной группе пациенток может быть эффективно<sup>60</sup>. Во время беременности лишь незначительное количество глюкокортикоидов проникает через плаценту в связи с экспрессией 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы, которая инактивирует кортизол.

При аутоиммунных заболеваниях глюкокортикоиды могут использоваться для их лечения. В таком случае глюкокортикоиды вводят по показаниям со стороны матери. Однако введение глюкокортикоидов сопровождается такими же побочными эффектами, как и у небеременных. Кроме того, есть данные определенного количества исследований по типу «случай–контроль» (которые не являются когортными проспективными), в которых высокие

дозы глюкокортикоидов, используемые во время беременности, увеличивали частоту развития расщелины твердого нёба<sup>61</sup> или возникновения отдаленных эффектов, таких как замедление роста плода.

### ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

ИВВ снижает повышенную активность иммунного ответа Th1-типа и уменьшает цитотоксическую активность НК-клеток<sup>16,63,64</sup> в периферической крови. Этот эффект наблюдается непосредственно после инфузии и может длительно сохраняться в течение всей беременности. ИВВ снижает цитотоксическую активность НК-клеток, а также может увеличивать уровень циркулирующего ГМ-КСФ<sup>16</sup>. ИВВ модулирует активность макрофагов<sup>64</sup> и функцию В-клеток<sup>65</sup>. Этот препарат используется при множестве аутоиммунных состояний, таких как агаммаглобулинемия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, рассеянный склероз, болезнь Кавасаки, ревматоидный артрит и синдром Гийена–Барре. При необходимости это лечение можно использовать и во время беременности. Считается, что оно не оказывает неблагоприятного влияния на плод. Однако легкие побочные эффекты у матери возникают в 1–15% случаев. Это может выражаться в повышении температуры тела, тошноте, головной боли, легкой тахикардии, изменении уровня артериального давления и др. Тяжелые побочные эффекты встречаются редко и включают анафилактические реакции, гемолитическую анемию, вирусные инфекции, почечную недостаточность и тромботические осложнения, которые, как правило, возникают у пациентов с наличием антител класса IgA. Роль ИВВ в лечении ПНБ неустановленной этиологии спорна. Обе стороны этого спорного вопроса представлены в главах 28 и 31.

### АНТИ-ФНО-ТЕРАПИЯ

Анти-ФНО-терапия широко используется при аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, СКВ, синдром Бехчета и воспалительные заболевания кишечника. В одном из исследований использование комбинации ИВВ, этанерцепта или адалимумаба эффективно повышало частоту рождения живого ребенка у женщин с ПНБ в сравнении с женщинами, получающими только антикоагулянты<sup>66</sup>. В недавних исследованиях оценивали терапию этанерцептом (четыре дозы по 25 мг 2 раза в неделю до наступления беременности) у женщин с ПНБ и повышенной активностью НК-клеток. Активность НК-клеток после терапии значительно снижалась, преимущественно у пациенток с последующим успешным течением беременности. Аналогичный эффект у пациенток, у которых в дальнейшем произошла потеря беременности, отсутствовал.

Однако вопрос безопасности анти-ФНО- $\alpha$ -препаратов во время беременности изучен недостаточно. В проспективном сравнительном наблюдательном исследовании, проведенном в 2002–2011 гг., были оценены 83 пациентки, получавшие анти-ФНО- $\alpha$ -препараты во время беременности (35 — инфликсимаб, 25 — этанерцепт, 23 — адалимумаб), в сравнении с 341 женщиной, не получавшей этого лечения. Различий в частоте врожденных аномалий в двух группах выявлено не было. Кроме того, случаев сочетания с VATER/VACTERL обнаружено также не было<sup>68</sup>. В ретроспективном многоцентровом исследовании с участием пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника, получавшими ингибиторы ФНО- $\alpha$ , риска осложнений во время беременности

не описано. Кроме того, эти препараты были расценены как безопасные для новорожденного. Последний метаанализ включал данные 462 беременных с воспалительными заболеваниями кишечника, получавшими анти-ФНО-терапию. По его результатам было показано, что краткосрочный риск при использовании анти-ФНО- $\alpha$ -препаратов является низким, даже если эти препараты проникают через плаценту в конце II триместра беременности. Однако воздействие на плод во внутриутробном периоде может вызвать увеличение частоты инфекционных процессов у новорожденных и нарушение развития иммунной системы. По этой причине некоторые авторы предлагают отказаться от использования анти-ФНО- $\alpha$ -препаратов во II триместре беременности. Цертолизубам является производным Fab-фрагмента анти-ФНО- $\alpha$ -моноклональных антител, и поэтому его использование может быть продолжено во время беременности. Анти-ФНО- $\alpha$ -препараты проникают в грудное молоко, но в минимальных дозах<sup>70</sup>. Тем не менее, согласно текущим рекомендациям, использования анти-ФНО- $\alpha$ -препаратов во время беременности необходимо избегать до получения результатов крупных исследований<sup>71, 72</sup>.

### ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

В большинстве случаев сахарного диабета используется терапия инсулином, но в последнее время **во время беременности все чаще применяют пероральные сахароснижающие препараты**. Метформин является эффективным пероральным сахароснижающим препаратом, широко используемым при лечении сахарного диабета 2-го типа. Метформин снижает выработку глюкозы печенью, повышает чувствительность тканей к инсулину и увеличивает утилизацию глюкозы тканями. Все эти механизмы уменьшают уровень глюкозы, при этом риск гипогликемии остается низким, так как продукция инсулина не возрастает. Несмотря на то что метформин проникает через плаценту, его концентрация в пуповинной крови при родоразрешении составляет половину от концентрации, определяемой в крови матери. Концентрация метформина в грудном молоке низка.

Метформин относится к препаратам категории В по воздействию на плод. Доза составляет 1500–2550 мг/сут, однако во время беременности клиренс метформина повышается, и в конце беременности может возникнуть необходимость в корректировке дозы метформина.

Как правило, метформин переносится хорошо. Возможные побочные эффекты включают желудочно-кишечные расстройства (диарею, тошноту, рвоту, дискомфорт в животе). Развитие лактат-ацидоза является очень редким осложнением.

Метформин также используется у женщин с СПКЯ, который характеризуется развитием ИР. При СПКЯ метформин восстанавливает регулярный менструальный цикл и увеличивает частоту наступления зачатия. Согласно систематическому обзору, проведенному в 2013 г.<sup>73</sup>, **метформин безопасен для лечения гестационного сахарного диабета и имеет более высокую эффективность у женщин с избыточной массой тела или ожирением**. При СПКЯ метформин уменьшает частоту потери беременности на ранних сроках и снижает риск преждевременных родов, а также защищает плод от задержки внутриутробного роста. Кроме того, применение метформина может приводить к более благоприятному характеру распределения жира у новорожденных, что устраняет отдаленные метаболические осложнения. Метформин снижает частоту возникновения гипогликемии у новорожденного и прибавки массы тела у матери.

Метформин не обладает тератогенным влиянием. Он не приводит к гибели плода или задержке внутриутробного роста. Его использование во время беременности безопасно. Однако в настоящее время руководства по длительному использованию метформина во время беременности отсутствуют, и поэтому продолжительность лечения должна основываться на имеющемся клиническом опыте.

## СЕЛЕН

Селенозависимые ферменты в некоторой степени могут влиять на функции щитовидной железы и иммунной системы.

Дефицит селена сопровождается потерей компетентности иммунной системы, что затрагивает как иммунные реакции, опосредованные В-клетками, так и саму функцию В-клеток. При выраженном дефиците селена нехватка активности селенозависимых ферментов может способствовать оксидантному повреждению клеток щитовидной железы, что приводит к повреждению щитовидной железы и развитию фиброза. Даже при умеренном дефиците селена применение препаратов, содержащих этот элемент, оказывает влияние на воспалительную активность аутоиммунных процессов в щитовидной железе<sup>74</sup>. Последние исследования показывают, что прием селена (в дозе 200 мкг/сут) снижает концентрацию антител к тиреопероксидазе<sup>75</sup>. Увеличение концентрации антител к тиреопероксидазе связано с развитием ПНБ. Антитела к тиреопероксидазе снижаются на 4,3% через 3 мес и на 12,6% — через 6 мес при субклиническом тиреоидите и даже более — при манифестном гипотиреозе (21,9 и 20,6% в течение 3 и 6 мес соответственно), в основном подклассов IgG1 и IgG3.

Комбинированное лечение с использованием миоинозитола и селенометионина вызывает снижение уровня ТТГ у пациенток с субклиническим гипотиреозом, обусловленным АИТ<sup>76</sup>. Миоинозитол выступает в качестве вторичного мессенджера для ТТГ. Это снижение было более выраженным в группе с использованием миоинозитола в сравнении с группой, получавшей лечение только селеном. Однако прямые доказательства, что селен снижает частоту потери беременности у пациенток с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, отсутствуют.

## ВИТАМИН D<sub>3</sub>

Витамин D<sub>3</sub> имеет иммунорегуляторное действие и может подавлять продукцию ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ <sup>77</sup>.

Пациенты со сниженным соотношением Th1/Th2 имеют более высокий уровень витамина D<sub>3</sub>. Возможно, прием витамина D у женщин с ПНБ и дефицитом этого витамина может снизить негативное влияние воспалительных цитокинов и Th17-клеток на децидуальную оболочку<sup>78</sup>. Кроме того, распространенность дефицита витамина D<sub>3</sub> в 2,5 раза выше у пациенток с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и коррелирует с наличием антител к ткани щитовидной железы<sup>78</sup>.

## ВЫВОДЫ

Для определения распространенности каждого вида антител при различных типах ПНБ и истинной частоты потери беременности при наличии различных типов или комбинаций аутоантител необходимо планирование дальнейших исследований, в том числе рандомизированных контролируемых

и метаанализов. Кроме того, в эти исследования должны быть внесены поправки на интеркурентные факторы, такие как возраст матери или другие причины потери беременности. Терапия, используемая при аутоиммунных заболеваниях, тоже претерпевает изменения: постоянно появляются новые препараты, которые необходимо оценивать с точки зрения тератогенности и других потенциально вредных влияний на мать и плод.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marai I., Carp H.J.A., Shai S. et al. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 51. P. 235–240.
2. Gleicher N. Autoantibodies in normal and abnormal pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 28. P. 269–273.
3. Christiansen O.B. Reproductive immunology // *Mol. Immunol.* 2013. Vol. 55. P. 8–15.
4. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface // *J. Reprod. Immunol.* 2000. Vol. 47. P. 87–103.
5. Chen S.J., Yung-Liang L., Huey-Kang S. Immunologic regulation in pregnancy: From mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Article ID 258391.
6. Nakamura O. Children's immunology, what can we learn from animal studies (1): Decidual cells induce specific immune system of feto-maternal interface // *J. Toxicol. Sci.* 2009. Vol. 34, suppl. 2. P. S331–S339.
7. Pitman H., Innes B.A., Robson S.C. et al. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 2075–2086.
8. Nakashima A., Shima T., Inada K. et al. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 304–310.
9. Bao S.H., Shuai W., Tong J. et al. Increased expression of Toll-like receptor 3 in decidual natural killer cells of patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 165. P. 326–330.
10. Fu B., Li X., Sun R. et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 27. P. E231–E240.
11. Mariee N.G., Tuckerman E., Laird S. et al. The correlation of autoantibodies and uNK cells in women with reproductive failure // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 95. P. 59–66.
12. Perricone C., De Carolis C., Giacomelli R. et al. High levels of NK cells in the peripheral blood of patients affected with anti-phospholipid syndrome and recurrent spontaneous abortion: A potential new hypothesis // *Rheumatology. (Oxford).* 2007. Vol. 46. P. 1574–1578.
13. Costeas P.A., Koumouli A., Giantsiou-Kyriakou A. et al. Th2/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss // *Hum. Immunol.* 2004. Vol. 65. P. 135–141.
14. Prigoshin N., Tambutti M., Larriba J. et al. Cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss of unknown cause // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004. Vol. 52. P. 36–41.
15. Daher S., Shulzhenko N., Morgun A. et al. Association between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss // *J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 58. P. 69–77.
16. Perricone R., De Carolis C., Giacomelli R. et al. GM-CSF and pregnancy: Evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained recurrent abortion efficiently reversed by intravenous immunoglobulin treatment // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 50. P. 232–237.
17. Perricone C., De Carolis C., Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problem // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012. Vol. 26. P. 47–60.
18. Orgad S., Loewenthal R., Gazit E. et al. The prognostic value of anti-paternal antibodies and leukocyte immunizations on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2974–2979.

19. Beaman K.D., Ntrivalas E., Mallers T.M. et al. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 319–325.
20. Nielsen H.S., Christiansen O.B. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for lupus anticoagulant // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 1720–1728.
21. Shoenfeld Y., Carp H.J.A., Molina V. et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 56. P. 337–344.
22. Twig G., Shina A., Amital H. et al. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity // *J. Autoimmun.* 2012. Vol. 38. P. 275–281.
23. Ticconi C., Rotondi F., Veglia M. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 64. P. 384–392.
24. Kaider A.S., Kaider B.D., Janowicz P.B. et al. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999. Vol. 42. P. 335–346.
25. Kwak J.Y., Gilman-Sachs A., Beaman K.D. et al. Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: Preconception versus postconception treatment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. P. 1787–1795.
26. Brucato A., Frassi M., Franceschini F. et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: A prospective study of 100 women // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. P. 1832–1835.
27. Buyon J.P., Ben-Chetrit E., Karp S. et al. Acquired congenital heart block: Pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus // *J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 84. P. 627–634.
28. Brucato A., Doria A., Frassi M. et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune disease and anti-Ro/SSA antibodies: A prospective controlled study // *Lupus.* 2002. Vol. 11. P. 716–721.
29. Vesel S., Mazic U., Blejec T. et al. First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro positive mother: Reversal after a short course of dexamethasone treatment // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 2223–2226.
30. Spence D., Hornberger L., Hamilton R. et al. Increased risk of complete congenital heart block in infants born to women with hypothyroidism and anti-Ro and/or anti-La antibodies // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. P. 167–170.
31. Friedman D.M., Rupel A., Buyon J.P. Epidemiology etiology, detection and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007. Vol. 9. P. 101–108.
32. Breur J.M., Visser G.H., Kruize A.A. et al. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: Case report and review of the literature // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 24. P. 467–472.
33. Friedman D.M., Llanos C., Izmirly P.M. et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin s preventive therapy for congenital heart block: Results of a multi center, prospective, open-label clinical trial // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. P. 1138–1146.
34. Izmirly P.M., Kim M.Y., Llanos C. et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1827–1830.
35. Izmirly P.M., Costedoat-Chalumeau N., Pisoni C. et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro associated cardiac manifestations of neonatal lupus // *Circulation.* 2012. Vol. 126. P. 76–82.
36. Christiansen O.B., Steffensen R., Nielsen H.S. et al. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008. Vol. 66. P. 257–267.
37. Mueller-Eckhardt G., Mallman P., Neppert J. et al. Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and in pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortions. German RSA/IVIG Group // *J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 27. P. 95–109.
38. Calleja-Agius J., Jauniaux E., Pizzey A.R. et al. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 349–357.

39. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 376–382.
40. Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cobin R.H. et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies // *JAMA.* 1990. Vol. 264. P. 1422–1425.
41. Negro R., Schwartz A., Gismondi R. et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH level between 2,5 and 5,0 in the first trimester of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. E44–E48.
42. Provinciali M., Di Stefano G., Fabris N. Improvement in the proliferative capacity and natural killer cell activity of murine spleen lymphocytes by thyrotropin // *Int. J. Immunopharmacol.* 1992. Vol. 14. P. 865–870.
43. Pratt D.E., Kaberlein G., Dudkiewicz A. et al. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 60. P. 1001–1005.
44. Vaquero E., Lazzarin N., De Carolis C. et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: Diagnostic and therapeutical approach // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000. Vol. 43. P. 204–208.
45. Thangaratnam S., Tan A., Knox E. et al. Association between thyroid antibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence // *BMJ.* 2011. Vol. 342. Article ID d2616.
46. Budenhofer B.K., Ditsch N., Jerschke U. et al. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 287. P. 1–7.
47. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss // *J. Autoimmun.* 2012. Vol. 38. P. 266–274.
48. Gutaj P., Zawiejska A., Wender-Ozegowka E. et al. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013. Vol. 123. P. 21–27.
49. Clifford K., Rai R., Watson H. et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases // *Hum. Reprod.* 1994. Vol. 9. P. 1328–1332.
50. Morales M., Berney T., Jenny A. et al. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy // *Hepatogastroenterology.* 2000. Vol. 47. P. 1595–1598.
51. Naganuma M., Kunisaki R., Yoshimura N. et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan // *J Crohns Colitis.* 2011. Vol. 5. P. 317–323.
52. Mahadevan U., Sandborn W.J., Li D. et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: A large community-based study from Northern Carolina // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. P. 1106–1112.
53. Israeli E., Grotto I., Gilburd B. et al. Anti-saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease // *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 1232–1236.
54. Sherer Y., Tartakover-Matalon S., Blank M. et al. Multiple autoantibodies associated with autoimmune reproductive failure // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2003. Vol. 20. P. 53–57.
55. Beer A.E., Kwak J.Y.H., Gilman-Sacks A. et al. New horizons in the evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss // *Immunobiology of Reproduction* / ed. J.S. Hunt. New York : Serono Symposia USA, 1994. P. 316–334.
56. Branch D.W., Gibson M., Silver R. Recurrent miscarriage // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1740–1747.
57. Novac N., Baus D., Dostert A. Competition between glucocorticoid receptor and NFkappaB for control of the human FasL promoter // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. P. 1074–1081.
58. Quenby S., Kalumbi C., Bates M. et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 980–984.

59. Nakashima A., Shima T., Inada K. et al. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 67. P. 304–310.
60. Bansal A.S., Bajardeen B., Thum M.Y. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 93. P. 41–51.
61. Gur C., Diav-Citrin O., Shechtman S. et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: A prospective controlled study // *Reprod. Toxicol.* 2004. Vol. 18. P. 93–101.
62. Yamada H., Morikawa M., Furuta I. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortion: Increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 84–89.
63. Kwak J.Y., Kwak F.M. et al. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortion and elevated CD56+ natural killer cells // *Early Pregnancy.* 2000. Vol. 4. P. 154–164.
64. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 315–323.
65. Jordan S.C., Toyoda M., Vo A.A. et al. Regulation of immunity and inflammation by intravenous immunoglobulin: Relevance to solid organ transplantation // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. P. 341–348.
66. Winger E.E., Reed J.L. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improve live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60. P. 8–16.
67. Jerzak M., Ohams M., Gorski A. et al. Etanercept immunotherapy in women with a history of recurrent reproductive failure // *Ginekol. Pol.* 2012. Vol. 83. P. 260–264.
68. Diav-Citrin O., Otcheretianski-Volodarsky A., Shechtman S. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors. A prospective, comparative observational study // *Reprod. Toxicol.* 2013. Vol. 43. P. C78–C84.
69. Casanova M.J., Chaparro M., Domenech E. et al. Safety of thiopurines and anti TNFalpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel diseases // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 433–440.
70. Gisbert J.P., Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1426–1438.
71. Roux C.H., Brocq O., Breuil V. et al. Pregnancies in rheumatic patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy // *Rheumatology (Oxford).* 2007. Vol. 46. P. 695–698.
72. Verstappen S.M., King Y., Watson K.D. et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: Outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 823–826.
73. Lautatzis M.E., Goulis D.G., Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review // *Metabolism.* 2013. Vol. 62. P. 1522–1534.
74. Gartner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W. et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 1687–1691.
75. Zhu L., Bai X., Teng W.P. et al. [Effects of selenium supplementation on antibodies of autoimmune thyroiditis] // *Zhounghua Yi Xue Za Zhi.* 2012. Vol. 92. P. 2256–2260. (in Chinese).
76. Nordio M., Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis // *J. Thyroid Res.* 2013. Article ID 424163.
77. Bubanovic I. 1Alpha, 25-dihydroxy-vitamin-D3 as a new immunotherapy in treatment of recurrent spontaneous abortion // *Med. Hypotheses.* 2004. Vol. 63. P. 250–253.
78. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappi M. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // *Cell. Mol. Immunol.* 2011. Vol. 8. P. 243–247.

## ИНФЕКЦИИ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

---

Дэвид Алан Виникер

### ВВЕДЕНИЕ

Любая тяжелопротекающая острая инфекция может приводить к случайной потере беременности. Роль инфекционного фактора при привычном невынашивании неясна<sup>1</sup>. В последние годы отмечается повышенный интерес к изучению микроорганизмов, которые могут быть возможной причиной заболеваний, ранее считавшихся необъяснимыми<sup>2</sup>. В этой главе описана взаимосвязь между инфекцией и ПНБ. Также рассмотрены специфические инфекции. Кроме того, описана связь недавних достижений молекулярной биологии и будущих исследований.

### ТУБЕРКУЛЕЗ

Туберкулез является значимым фактором материнской смертности и одной из трех ведущих причин смерти женщин в возрасте 15–45 лет в некоторых бедных и малоразвитых регионах. Он может сочетаться с ВИЧ-инфекцией. Диагностика туберкулеза во время беременности затруднена, поскольку некоторые симптомы, такие как потеря массы тела, могут временно маскироваться и трактоваться как нормальная прибавка массы тела во время беременности. Акушерские осложнения включают спорадические спонтанные аборт, плацентарную недостаточность, преждевременные роды и повышение неонатальной смертности.

Туберкулез чаще приводит к бесплодию, а не к спонтанным аборт, поэтому сообщения о туберкулезе как причине потери беременности носят спорадический характер<sup>3,4</sup>. Саракоглу (*Saracoglu*) и соавт. с 1979 по 1989 г. выявили туберкулез органов малого таза у 72 пациенток. Чаще всего у них встречались бесплодие (47,2%), боли в области малого таза и в животе (32%) и аномальные кровотечения (11%). Случай повторной потери беременности был описан только один раз. При физикальном обследовании изменения не выявлены у 32%, а результаты рентгенографии органов грудной клетки были нормальными у 81% пациенток. Наиболее часто патологический процесс поражал маточные трубы. При ГСГ у 34 пациенток была обнаружена непроходимость маточных труб у 32 из них.

В исследовании 25 женщин с туберкулезом половых органов у 21 было диагностировано бесплодие и в одном случае наблюдались симптомы острого

живота<sup>4</sup>. У двух женщин в последующем наступила беременность, но у обеих она закончилась спонтанным прерыванием.

## ЛИСТЕРИИ И ДРУГИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БАКТЕРИИ

Листерии часто обнаруживают в обработанной и приготовленной пище, а листериоз связан с высоким уровнем заболеваемости и смертности. **Рекомендованы профилактические мероприятия** в отношении этого заболевания. Благодаря наблюдению и добровольному отзыву контаминированных продуктов в США распространенность перинатального листериоза снизилась на 44%<sup>5</sup>. Когда стало возможно выявлять антитела к листериям методом прямой иммунофлюоресценции, Романа (*Romana*) и соавт.<sup>6</sup> выдвинули предположение, что причиной привычного невынашивания может служить латентный листериоз. Они исследовали 309 женщин и обнаружили, что у 207 пациенток произошло в общей сложности 334 спонтанных аборта, у 67 имели место преждевременные роды было 75 мертворождений, и у 43 пациенток наблюдалось рождение живых или мертвых детей с пороками развития. В результате проведенного лечения после иммунофлюоресцентного анализа антитела к листериям найдены не были, родилось 152 нормальных, здоровых ребенка. Манганиелло (*Manganiello*) и соавт.<sup>7</sup> попытались выделить *Listeria monocytogenes* из шейки матки и эндометрия пациенток, в анамнезе которых наблюдались две потери беременности и более. Проводили посевы тканей эндометрия и эндоцервикального содержимого на питательную среду. В течение 10-летнего периода наблюдения ни у одной пациентки с ПНБ рост микроорганизма при посеве из половых путей получен не был. Таким образом, *Listeria monocytogenes* может считаться инфекционным агентом, связанным со случайными, но не рецидивирующими потерями плода. Манганиелло (*Manganiello*) и Ирке (*Yearke*)<sup>7</sup> пришли к выводу, что **рутинное тестирование на выявление *Listeria monocytogenes* не обосновано.**

Потеря беременности при наличии *L. monocytogenes* может быть связана с нарушением иммунной толерантности к плоду во время беременности<sup>8</sup>.

Внутриклеточные бактерии, такие как *L. monocytogenes*, *Brucella abortus* и различные представители семейства хламидий, которые или растут плохо, или вообще не растут на питательных средах, рутинно используются для определения патогенов человека и могут быть этиологическими агентами при этих акушерских состояниях. Увеличивается количество данных о том, что инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia abortus* и *Chlamydia pneumonia*, могут вызывать неблагоприятные исходы беременности у человека. Кроме того, недавно обнаруженные хламидиеподобные организмы могут представлять собой новые патогены для человека. Например, оказалось, что *Waddlia chondrophila*, имеющая родство с хламидией и выделенная из абортивного материала коров, играет определенную роль в потерях беременности у человека. **Будущие исследования должны помочь нам в понимании патофизиологии неблагоприятных исходов беременности, причиной которых являются внутриклеточные бактерии, и определить точный метод передачи недавно идентифицированных бактерий, таких как *Waddlia* и *Parachlamydia*.** Обнаруженные патогены представляют собой лишь верхушку айсберга большого количества внутриклеточных патогенных агентов. Они до сих пор неизвестны<sup>9</sup>, и их взаимосвязь с ПНБ не определена.

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ

Существуют противоречивые мнения о роли ЦМВ в развитии ПНБ. Шкарадкевич (*Szkaradkiewicz*) и соавт.<sup>10</sup> обнаружили значительное увеличение уровня IgG у большинства женщин в первый день после прерывания беременности во II триместре (исследуемая группа;  $n=11$ ). Контрольная группа включала 15 женщин, находящихся во II триместре нормально протекающей беременности. Ученые пришли к выводу, что у большинства женщин исследуемой группы произошла реактивация ЦМВ-инфекции. Кук (*Cook*) и соавт.<sup>11</sup> использовали ПЦР для выявления ЦМВ в гестационных тканях женщин с привычным невынашиванием. В 25 образцах гестационных тканей, полученных от 21 женщины, имеющей, по крайней мере, три необъяснимых спонтанных аборта, была обнаружена ДНК вируса. Однако эти образцы не содержали никаких доказательств, что эта ДНК принадлежит ЦМВ. Таким образом, ЦМВ нельзя считать прямой причиной ПНБ.

В проспективном исследовании с участием 280 женщин был проведен анализ на выявление IgG и IgM к токсоплазме. Никаких доказательств, что токсоплазмоз играет роль в ПНБ, не получено<sup>12</sup>.

**Скрининг на выявление ТОРСН-инфекций** (токсоплазмоза, краснухи, ЦМВ и вируса простого герпеса) оказался неэффективным в диагностике причин привычного невынашивания. С учетом того что эти инфекции в определенных случаях могут сопровождать потерю беременности, было установлено, что в генерализованной форме они, как правило, протекают лишь однократно (!), а значит, причиной привычного невынашивания быть не могут.

В современных рекомендациях обращается внимание на нецелесообразность скрининга на выявление ТОРСН-инфекций при ПНБ<sup>1</sup>.

## ХЛАМИДИИ

По данным исследования, проведенного Мезиновой (*Mezinova*) и соавт.<sup>13</sup>, хламидии были обнаружены у 41,7% из 163 женщин, у которых наблюдались повторяющиеся потери беременности. При наличии хламидий вероятность возникновения аборта составляла 59,1%. В то же время все женщины, получившие противохламидийное лечение, родили в срок. Из этого можно сделать вывод, что всем женщинам с ПНБ, у которых обнаруживается хламидийная инфекция, следует назначать соответствующее лечение. Были обследованы образцы эндометрия, эндоцервикса и уретры 16 небеременных, имевших в анамнезе ПНБ<sup>14</sup>. Хламидии были выделены из эндометрия у пяти женщин. Хламидийная инфекция не выделена из шейки матки и уретры у двух женщин с доказанным поражением эндометрия. Авторы этого исследования пришли к выводу, что **устранение хламидийной инфекции в полости матки перед беременностью способно улучшить прогноз для исхода беременности у пациенток с привычным невынашиванием**. Они также предположили, что бессимптомная хламидийная инфекция может привести к нарушению процессов плацентации.

О связи между положительным серологическим ответом на хламидийную инфекцию и ПНБ сообщали Кишор (*Kishore*) и соавт.<sup>15</sup>. После исключения несовместимости по резус-фактору, анатомических, эндокринных и хромосомных нарушений Ig к *Chlamydia trachomatis* класса М были обнаружены

в сыворотке 46,5% из 47 пациенток с ПНБ по сравнению с 13,8% из 29 женщин, чья беременность протекала нормально ( $p < 0,001$ ). Распространенность Ig к *S. trachomatis* класса G в высоком титре была выше при ПНБ<sup>16</sup>. 7 (41%) из 17 женщин с тремя потерями беременности и 6 (60%) из 10 женщин с четырьмя спонтанными абортами в анамнезе имели антитела к хламидиям. Для сравнения: антитела были обнаружены у 20 (14%) из 148 женщин, не имеющих спонтанных прерываний беременности, у 6 (13%) из 47 женщин с одним спонтанным абортom и у 4 (12%) из 33 женщин с двумя потерями беременности в анамнезе<sup>16</sup>. Распространенность трех абортom и более составила 31,8% у женщин с высоким титром IgG по сравнению с 7,5% у серонегативных женщин ( $p < 0,001$ ). Связь между высоким титром IgG к *S. trachomatis* и привычным невынашиванием может быть основана на реактивации латентной хламидийной инфекции, повреждении эндометрия предшествующей инфекцией или иммунном ответе на эпителий, общий для хламидийных антигенов и антигенов плода<sup>16</sup>.

Однако некоторые исследователи приходят к иным выводам. Оллиаро (Olliaro) и соавт.<sup>17</sup> в результате изучения 101 женщины с привычным невынашиванием не обнаружили связи между наличием хламидийной инфекции и ПНБ<sup>7</sup>. Скрининг включал прямое наблюдение, культуральное и серологическое тестирование. Обнаруженный рост на питательной среде в 15% и положительный серологический тест в 35% случаев не отличались от данных показателей в неотобранной популяции. Инфекция, вызванная *S. trachomatis*, не была связана ни со временем после последнего спонтанного аборта, ни с его типом. Распространенность хламидийной инфекции в неотобранной популяции оказалась значительно выше, чем ожидалось в целом. Другие исследования по поиску взаимосвязи между хламидийными IgG и привычным невынашиванием также потерпели неудачу<sup>18–20</sup>. Ре (Rae) и соавт.<sup>18</sup> обнаружили IgG к хламидиям у 106 женщин с ПНБ неустановленной этиологии. Они сравнили эти данные с серологическими показателями в общей популяции при наблюдении в антенатальном периоде, в которую вошли 3890 пациенток. Положительная серологическая реакция была определена у 26 женщин (24,5%) с привычным невынашиванием и у 788 (20,3%) представительниц контрольной группы. **Обнаружение антител к хламидиям не имело никакой связи с исходом последующей беременности.**

В проспективном исследовании<sup>19</sup> данные 70 пациенток с ПНБ, наблюдающихся у специалистов клиники привычного невынашивания, сравнивали с данными 40 пациенток контрольной группы (с нормально протекавшей беременностью) и 94 сексуально активных женщин без каких-либо симптомов. В частоте выявления Ig к хламидиям классов G и A значимой разницы обнаружено не было. В другом исследовании<sup>20</sup> с участием 504 пациенток с двумя последовательными потерями беременности и более в I триместре в анамнезе присутствие антител к *S. trachomatis* классов G и A на исход беременности не влияло.

Таким образом, четкие доказательства в поддержку серологического тестирования на хламидии как части рутинного исследования при ПНБ не получены, **однако исследование мазков, взятых непосредственно из цервикального канала, проводить необходимо.** В случае положительных результатов нужно назначать соответствующее лечение.

## СИФИЛИС

В некоторых регионах Африки частота положительных результатов серологического исследования на сифилис у беременных составляет по меньшей мере 10%. Сифилис приводит к спонтанным абортam, перинатальной смертности или рождению жизнеспособного ребенка с врожденным сифилисом<sup>21</sup>. Скрининг на сифилис следует проводить женщинам из групп риска.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВАГИНОЗЫ

У женщин репродуктивного возраста нормальными бактериями, колонизирующими влагалище, являются лактобактерии. Они преобразуют гликоген плоского эпителия в молочную кислоту и за счет этого снижают pH влагалища. Кислая среда обеспечивает защиту от инфекции. Термин «**бактериальный вагиноз**» (БВ) применяется для описания **клинического состояния, которое характеризуется чрезмерным ростом преимущественно анаэробных бактерий во влагалище на фоне снижения числа или отсутствия лактобактерий**. БВ считается наиболее частой причиной вагинальных выделений. Возможны жалобы на выделения из влагалища, но часто заболевание протекает бессимптомно. Выделения имеют неприятный запах, часто усиливающийся после полового акта. Отличительной особенностью является отсутствие реакции организма; таким образом, употребление суффикса *-оз* предпочтительнее, чем *-ит*. Это отражает отсутствие воспаления. При окраске по Граму образцов вагинальной жидкости диагноз БВ выставляется при наличии трех из четырех критериев Амсея<sup>22</sup>. К ним относятся наличие ключевых клеток (клеток эпителия влагалища с адгезированными на них микроорганизмами, полученными при микроскопии нативных препаратов); уровень pH, превышающий 4,5; гомогенный характер выделений; выраженный рыбный запах, который усиливается при добавлении щелочи к вагинальной жидкости. Наиболее распространенные возбудители БВ: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, бактерии рода *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* и *Peptostreptococcus*. Предполагается, что клинические проявления БВ зависят от синергического взаимодействия различных микроорганизмов. Грамотрицательные микроорганизмы, включая бактериоиды, чувствительны к применению метронидазола, в то время как микоплазма, уреоплазма и бактерии рода *Mobiluncus* чувствительны к действию макролидов, таких как эритромицин, а также тетрациклинов.

У 749 женщин, чья беременность наступила в результате ЭКО, во время выделения яйцеклеток брали мазок из влагалища в целях сравнения распространенности БВ и изучения его причинно-следственной связи с бесплодием<sup>23</sup>. Мазки были окрашены по Граму и разделены на нормальные, промежуточные и соответствующие БВ. Доля мазков с нормальной микрофлорой составила 63,6%, промежуточных — 12,1%, БВ — 24,3%. Распространенность БВ составила 36,4%, когда роль играл трубный фактор; 15,6% — при мужском факторе, 33,3% — при ановуляции, 12,5% — при эндометриозе и 18,9% — при бесплодии невыясненной этиологии. У женщин с трубным бесплодием БВ встречался в 3 раза чаще, чем при бесплодии, связанном с наличием мужского фактора бесплодия, эндометриозом или без установленной причины. У женщин с ановуляторным циклом БВ также встречался в 3 раза чаще по сравне-

нию с теми, кто страдал эндометриозом или у кого в этиологии бесплодия ведущую роль играл мужской фактор. Это позволило авторам предположить, что гормональный фон оказывает влияние на вагинальную микрофлору\*.

Отсутствие животных моделей затрудняет изучение БВ и полное понимание причины возникновения этого состояния<sup>24</sup>. Недавние исследования, проведенные на грызунах<sup>25,26</sup>, позволили предположить, что модели животных можно использовать для изучения БВ. Со временем это может прояснить наше понимание относительного вклада некоторых этиологических факторов БВ, что очень важно для разработки эффективного лечения и профилактики этого состояния.

Негативное влияние БВ на беременность может быть связано с восхождением бактериальной инфекции к матке<sup>27,28</sup>. Согласно одной из гипотез, некоторые микроорганизмы, вероятно, играющие роль в развитии БВ, могут скрыто заселять полость матки (эндометриальные бактерии) и выступать причиной распространенных гинекологических и акушерских заболеваний<sup>28</sup>. Имеется относительно небольшое количество описаний бактериальной колонизации полости матки. Результаты сравнения бактериологического исследования влагалища и полости эндометрия приведены в табл. 33.1. В норме влагалище богато микроорганизмами, в то время как полость матки считается относительно стерильной. Во влагалище обитает множество микроорганизмов, при этом не все они являются патогенными. Исследование влагалищных мазков часто проводят в рутинной клинической практике, в то время как бактериологическое исследование эндометрия проводят почти исключительно с научной целью. Бактериологическая диагностика БВ основана в большей степени на микроскопической оценке нативных препаратов вагинальных выделений и окрашенных по Граму мазков, нежели на результатах посева отделяемого. При исследовании полости матки решающее значение имеют результаты посева. Клиническая значимость различных бактерий влагалища остается спорной.

Наши знания о внутриматочных микроорганизмах разрознены, поэтому интерпретация результатов исследований затруднена. Патогенные микроорганизмы могут быть обнаружены в полости матки при отсутствии признаков инфекции органов малого таза, определяемых лапароскопически, а также при отсутствии культурального роста содержимого цервикального канала<sup>29</sup>. У 99 женщин непосредственно после гистерэктомии была проведена бактериологическая оценка содержимого полости матки<sup>30</sup>. Примерно у четверти пациенток Моллер (*Moller*) и соавт.<sup>30</sup> обнаружили присутствие одного микроорганизма и более в полости матки. В большинстве своем они были представлены *G. vaginalis*, *Enterobacter* или *Streptococcus agalactiae*. Тестирование данных образцов на выявление *Mycoplasma* или *Mobiluncus* не проводилось.

Коричневая крыса и домовая мышь — представители семейства мышиных, которые все чаще используются при медицинских исследованиях. На примере этих животных можно изучить особенности клинической картины и диагностики БВ, проводя параллель с БВ у человека<sup>26</sup>. Несмотря на то что при БВ часто можно выделить *Gardnerella vaginalis*, ее роль в возникновении БВ остается спорной, поскольку этот микроорганизм присутствует в мазках многих здоровых женщин. *G. vaginalis* использовали для инфицирования мышей при разработке новых животных моделей. Эта модель воспроизводит особенности БВ, которые используются в клинической практике для диагностики БВ, в том числе сиалидазную активность и слущивание эпителиальных

\* Это предположение существует в виде постулата почти полвека! — *Примеч. ред.*

клеток с адгезированными на них бактериями, напоминающих ключевые клетки. Инфекция *G. vaginalis* восходящим путем могла распространяться на матку, и вероятность распространения коррелировала со степенью вагинальной инфекции и уровнем активности вагинальной сиалидазы. Результатом этих исследований стало предположение, что *G. vaginalis* может вносить вклад в развитие различных фенотипов БВ и связанных с ним осложнений. Авторы отметили, что это был первый случай, когда представленная на животных модель вагинальной инфекции, вызванная БВ-ассоциированными бактериями, показала аналогию с заболеваниями человека в отношении клинико-диагностических особенностей. Они предполагают, что будущие исследования с использованием этой модели смогут помочь дать ответы на важные вопросы, касающиеся этиологии БВ, его патогенеза и связанных с ним осложнений.

Распространенность БВ при беременности колеблется от 9 до 23%<sup>31</sup>. Ведение половой жизни во время беременности не имеет отношения к развитию БВ или преждевременных родов. БВ редко развивается после 16-й недели гестации. Если он есть в 16 нед, то спонтанная регрессия клинических проявлений наблюдается приблизительно у 30–50% пациенток, которые доносили беременность до срока родов<sup>32,33</sup>.

### ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Существуют серьезные доказательства, указывающие на связь БВ с преждевременными родами<sup>1,34–40</sup>. БВ может повышать риск выкидыша, и есть вероятность, что применение антибиотиков приведет к снижению риска преждевременных родов. Диагностика БВ на ранних сроках беременности имеет особую значимость<sup>34</sup>, поскольку заболевание БВ на ранних сроках приводит к увеличению риска преждевременных родов в 2–3 раза. У женщин с нарушенной вагинальной микрофлорой, которая нормализовалась спонтанно, а также у тех, кто не получал лечение, наблюдается такая же вероятность неблагоприятного исхода беременности, как и у тех, кто получал плацебо вместо лечения. Это говорит о том, что повреждения происходят в начале беременности<sup>35</sup> либо происходит восхождение микроорганизмов, ответственных за развитие заболевания, в полость матки<sup>28</sup>. Изучение применения антибиотиков в период между зачатиями для профилактики преждевременных родов показало, что ни бактериальные колонии в эндометрии, ни плазмоклеточный эндометрит не являются факторами риска для неблагоприятного исхода беременности<sup>41</sup>.

МакДональд (*McDonald*) и соавт. провели в Австралии исследование в целях определения связи патологической вагинальной микрофлоры с преждевременными родами<sup>36</sup>. Оно включало бактериологическое исследование для выявления анаэробных и аэробных бактерий, дрожжей, генитальной микоплазмы и *G. vaginalis*. Результаты, полученные от 428 родивших преждевременно, сравнивали с 568 родивших в срок. С преждевременными родами оказались связанными две различные группы микроорганизмов: вызывающие БВ и энтерофарингеальная группа. *G. vaginalis* была обнаружена у 12% женщин с преждевременными родами и в 6% срочных родов. Однако распространенность *G. vaginalis* была выше (17%) у женщин, чьи роды произошли до 34-й недели гестации. При анализе данных 12 937 женщин, которым проводился скрининг на БВ, ОШ для преждевременных родов (<37 нед гестации) составило 1,1–1,6 для женщин с бессимптомным БВ против женщин, у которых БВ не был выявлен. При этом срок гестации на момент скрининга роли не играл<sup>37</sup>.

В Париже было проведено проспективное слепое исследование 354 женщин с преждевременными родами без досрочного излития околоплодных вод на сроке гестации от 24 до 34 нед<sup>42</sup>. Влагалищные мазки окрашивали по Граму. Нормальная микрофлора была обнаружена у 254 из 354 обследуемых (72,3%). Промежуточные изменения обнаружены у 76 женщин (21,7%), у 24 был диагностирован БВ (6,8%). У женщин с нормальной, промежуточной и патологической микрофлорой преждевременные роды на сроке до 33 нед отмечались в 27 (10,6%), 14 (18,4%) и 6 (25,0%) случаях соответственно. Наличие в анамнезе спонтанных абортос после 14 нед гестации представляло собой только фактор риска, связанный с БВ. Преждевременные роды на сроке до 33 нед в значительной степени были связаны с изменением микрофлоры ( $p=0,02$ ). Это позволило сделать вывод, что распространенность БВ и их связь с преждевременными родами весьма вариабельна и должна интерпретироваться по-разному в различных популяциях. **Несмотря на то что была обнаружена связь между БВ и родами на сроке до 33 нед, авторы считают, что прогностическая ценность для исхода беременности БВ весьма сомнительна, а анализ на БВ у женщин с преждевременными родами неэффективен.**

Беременные с низкой степенью риска, не прошедшие специального отбора, приняли участие в исследовании, проводимом в больнице общего профиля в Бельгии. Целью этого исследования было изучение различного влияния патологической микрофлоры влагалища, БВ и вагинита, вызванного аэробными бактериями, в I триместре на вероятность развития преждевременных родов. Во время первого визита у 1026 женщин были взяты образцы вагинального отделяемого для микроскопии нативных препаратов и культурального исследования. Женщины с ненарушенной вагинальной микрофлорой в I триместре имели на 75% более низкий риск родов на сроке до 35 нед по сравнению с женщинами, имеющими патологическую микрофлору. Неблагоприятное воздействие в отношении увеличения риска преждевременных родов на любом сроке оказывал частичный БВ, а полный — не оказывал\*. Преждевременные роды на сроке более 24+6 нед происходили чаще при наличии *M. hominis*. Авторы сообщили, что метронидазол был эффективен только в лечении полного БВ. Против других форм нарушений вагинальной микрофлоры он был неэффективен. Эти данные помогают объяснить, почему использование метронидазола для предупреждения преждевременных родов в большинстве исследований успеха не имело.

### **Лечение при преждевременных родах. Эффект антибиотикотерапии, если бактериальный вагиноз оказался случайной находкой**

При рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и мета-анализах данных пациенток из группы низкого риска, у которых БВ оказался случайной находкой, был оценен эффект совместного применения метронидазола и клиндамицина. МакДональд и соавт.<sup>43</sup> доложили об исследовании с использованием метронидазола для лечения 879 женщин с выраженным ростом *G. vaginalis* или выявленным в результате окрашивания по Граму БВ на сроке гестации 19 нед. Метронидазол назначали на 24-й неделе, а в случае персистенции *G. vaginalis* — и на 29-й неделе. В целом не было никакой разницы в частоте возникновения преждевременных родов между

\* Непонятно, что подразумевают авторы под «частичным БВ» — нестабильный или без доминирования анаэробов. — *Примеч. ред.*

пациентками, получавшими метронидазол, и женщинами из группы плацебо. В подгруппе из 46 женщин с преждевременными родами в анамнезе назначение метронидазола привело к значительному снижению частоты преждевременных родов — 2 из 22 (9,1%) по сравнению с 10 из 24 (41,7%) в группе пациенток, получавших плацебо. В этом исследовании применение антибиотиков дало наибольший эффект в том случае, когда в анамнезе отмечались преждевременные роды.

В исследовании, проведенном Камарго (*Camargo*) и соавт., из 785 беременных в Бразилии, относящихся к группе низкого риска<sup>44</sup>, 134 женщины с БВ получали лечение метронидазолом, тинидазолом или секнидазолом. Никакого лечения не получала 71 женщина с БВ. Преждевременные роды наблюдались у 5,5% женщин без БВ, у 22,5% женщин с БВ без лечения и у 3,7% пациенток, которые получили лечение. Перинатальные осложнения значительно чаще возникали у женщин с БВ без лечения. Соотношение рисков преждевременного разрыва плодных оболочек составило 7,5, преждевременных родов — 3,4, рождения недоношенного ребенка — 6,0 и рождения ребенка с малой массой тела для данного срока гестации — 4,2.

Матери с одноплодной беременностью, не имеющие в анамнезе преждевременных родов, которым в 12 нед был установлен диагноз БВ на основании микроскопии мазков, окрашенных по Граму, были рандомизированы для получения клиндамицина интравагинально или плацебо (*Kurkinen-Raty et al.*)<sup>45</sup>. Исследование охватывало 101 женщину с БВ. 17 из 51 (33%) женщины, вылеченной в результате применения клиндамицина, сравнивали с 17 из 50 (34%), входившими в группу плацебо. Частота неэффективности клиндамицина для излечения БВ в этом исследовании была чрезвычайно высокой. Частота рождения недоношенного ребенка составила 13,7% (7/51) у пациенток, получавших клиндамицин, и 6,0% (3/50) в группе получавших плацебо. Преждевременные роды произошли у 20,7% (6 из 29) пациенток, у которых наблюдалась персистенция БВ, по сравнению с 0% (0/26) успешно пролеченных женщин. Таким образом, при лечении БВ необходимо добиваться полной эрадикации бактерий\*.

Использование клиндамицина также оценивалось Розенштейном (*Rosenstein*) и соавт.<sup>35</sup> 34 женщины, у которых при первом посещении клиники была обнаружена нормальная вагинальная микрофлора, сравнивались с 268 пациентками с нарушенной микрофлорой влагалища. В ходе наблюдения проводили оценку вагинальной микрофлоры и определение *M. hominis* и *U. urealyticum* после лечения. Никакой значимой разницы в данном исходе между группой пролеченных пациенток и получавших плацебо отмечено не было. Женщины с III степенью чистоты влагалища лучше реагировали на применение клиндамицина по сравнению с теми, у кого отмечалась II степень чистоты. Это проявлялось в уменьшении числа патологических исходов беременности ( $p=0,03$ ) и частоте возврата к нормальной микрофлоре влагалища. У женщин, нарушенная микрофлора влагалища которых спонтанно возвратилась к нормальным показателям, наблюдалось такое же количество патологических исходов беременности, как и у тех, кто получал плацебо. Это позволило предположить, что **вредное воздействие бактериальных агентов отмечается на ранних сроках беременности.**

\* Даже теоретически невозможно (2012). — *Примеч. ред.*

Результаты исследования, проведенного Ламонтом (*Lamont*) и соавт.<sup>38</sup>, не противоречили данным Керкинен-Рати (*Kurkinen-Raty*) и соавт.<sup>45</sup> или Розенштейна (*Rosenstein*) и соавт.<sup>35</sup> В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном Ламонтом (*Lamont*) и соавт.<sup>38</sup>, с участием 409 женщин с нарушением микрофлоры половых путей, диагностированным с помощью окрашивания мазка по Граму на 13–20-й неделе гестации, женщины получали клиндамицин в виде вагинального крема или плацебо. Те пациентки, чья микрофлора не нормализовалась в течение 3 нед, получали следующий курс такого же лечения. Отмечалось статистически значимое снижение вероятности преждевременных родов в группе женщин, получавших клиндамицин (4%), по сравнению с группой получавших плацебо (10%) ( $p < 0,03$ ). Это позволило сделать вывод, что назначение **клиндамицина в виде вагинального крема женщинам с нарушением вагинальной микрофлоры до 20-й недели гестации может снизить вероятность преждевременных родов на 60%** и уменьшить потребность в интенсивной терапии новорожденного.

Использование антибиотиков для лечения БВ при беременности было проанализировано Броклехерстом (*Brocklehurst*) и соавт.<sup>46</sup>. В рандомизированных исследованиях сравнивали применение антибиотиков и плацебо или отсутствие лечения, а также применение двух комбинаций антибиотиков и более у беременных с проявлениями БВ или его бессимптомной формой и с промежуточной вагинальной микрофлорой, в том числе обнаруженными при скрининге. **В 21 испытание**, проведенное на качественном уровне, было включено **7847 женщин**. Антибиотики показали свою **эффективность** в ликвидации проявлений БВ во время беременности и **снижении риска спонтанного аборта на поздних сроках**. Применение антибиотиков **не снижало риск родов на сроке до 37 нед или риск преждевременного разрыва плодных оболочек**. У женщин с преждевременными родами в анамнезе антибиотики не оказывали влияния на риск преждевременных родов. Лечение женщин с нарушенной вагинальной микрофлорой могло снизить риск родов до 37-й недели. Разницы между пероральным или вагинальным применением антибиотиков не отмечалось. Авторы пришли к выводу, что, **несмотря на эффективность применения антибиотиков при БВ, существует мало доказательств, что лечение всех женщин с БВ сможет привести к предупреждению преждевременных родов**.

В трех метаанализах оценивали потенциальную эффективность лечения БВ во время беременности. Метаанализ, проведенный Броклехерстом (*Brocklehurst*) и соавт.<sup>46</sup>, включил 1504 женщин. Антибиотики показали высокую эффективность в эрадикации возбудителя. Результатом лечения БВ стала тенденция к снижению числа родов на сроке до 37 нед, особенно выраженная у женщин с преждевременными родами в анамнезе.

Оригинальный метаанализ, проведенный Гусом (*Guise*) и соавт.<sup>31</sup>, включил 7 рандомизированных контролируемых исследований лечения БВ. Терапия БВ была неэффективной у женщин, принадлежавших к группе среднего риска. У женщин с преждевременными родами в анамнезе 3 исследования показали эффективность терапии БВ в отношении предупреждения родов на сроке до 37 нед. В 2 исследованиях женщин из группы высокого риска было обнаружено увеличение вероятности преждевременных родов на сроке до 34 нед у женщин, не имевших БВ, но получивших соответствующее лечение. Авторы обоих метаанализов пришли к выводу, что **доказательства необходимости скрининга на БВ у всех беременных отсутствуют**. В то же время для женщин

с преждевременными родами в анамнезе, диагностика и лечение БВ на ранних сроках беременности целесообразны, так как предупреждают преждевременные роды в дальнейшем.

В качестве обновления для исследований, проведенных Гусом (*Guise*) и соавт.<sup>31</sup>, Нигреном (*Nygren*) и соавт.<sup>47</sup>, проведена серия метаанализов (с использованием новых данных и данных 2001 г.) оценки совокупного влияния лечения на риск преждевременных родов (<37-й, <34-й или <32-й недели), на низкую массу тела при рождении и преждевременный разрыв плодных оболочек. Со времени публикации в 2001 г. результатов исследования лечения беременных с бессимптомной формой БВ было проведено 7 новых рандомизированных контролируемых исследований, посвященных этому вопросу. Метаанализ исследований показал отсутствие эффекта терапии при любой степени риска преждевременных родов. В двух исследованиях женщин с высокой степенью риска выявлен повышенный риск преждевременных родов на сроке до 34 нед у женщин без БВ, но получивших лечение по его поводу. Сравнение групп пациенток, протоколов лечения и дизайнов исследования не смогло объяснить гетерогенность полученных данных.

В противоположность сказанному, скрининг и лечение БВ при беременности с низкой степенью риска показали статистически значимое снижение вероятности преждевременных родов (ОР — 0,73) в метаанализе, проведенном Варма (*Varma*) и Гупта (*Gupta*)<sup>48</sup>, но в то же время не имели никакой эффективности в отношении группы с высокой степенью риска. Это позволило предположить, что преждевременные роды у женщин с высокой и низкой степенью риска имеют различные причины и не являются крайними проявлениями одного и того же синдрома. Существуют клинические и методологические различия между вышеупомянутыми исследованиями, которые могут быть причиной вариабельности результатов и выводов. Хей (*Hay*) и соавт.<sup>32</sup> рекомендовали начинать лечение БВ не позднее начала II триместра, поскольку БВ приводит к спонтанным абортam во II триместре и преждевременным родам. Розенштейн (*Rosenstein*) и соавт.<sup>35</sup> пришли к выводу, что ранняя диагностика и лечение могут быть более эффективными в отношении предупреждения неблагоприятных исходов и предположили, что целесообразными могут быть скрининг и лечение перед началом беременности. Некоторые авторы отметили, что лечение с применением вагинальных антибиотиков местного действия менее эффективно в отношении предупреждения преждевременных родов, чем назначение антибиотиков внутрь<sup>49,50</sup>. Это может означать, что микроорганизмы, способствующие возникновению преждевременных родов, могут мигрировать в полость матки, где они находятся вне пределов досягаемости назначенных антибиотиков местного действия и инициируют схватки. Некоторые исследователи обнаружили, что снижение вероятности преждевременных родов наблюдается только у тех, у кого они ранее были в анамнезе<sup>31,43,51</sup>. В развитых странах преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно данным Ламонта (*Lamont*) и Саванта (*Sawant*)<sup>52</sup>, более чем в 40% случаев значимой причиной преждевременных родов является инфекция. Они рекомендовали клиндамицин в качестве антибиотика выбора.

### **Влияние антибиотиков на распространенность бактериального вагиноза**

Как было показано, антибиотики оказывают влияние на возбудителей БВ. Клиндамицин показал свою эффективность в отношении ликвидации бактерий

как при интравагинальном<sup>53</sup>, так и при пероральном применении<sup>33</sup>. В исследовании, проведенном Угвумаду (*Ugwumadu*) и соавт.<sup>33</sup> с участием 462 женщин (231 принимала клиндамицин и 231 — плацебо), патологическая микрофлора выявлялась у 10% женщин после орального применения клиндамицина по сравнению с 93% у пациенток, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Нормальная микрофлора сохранялась у 2/3 женщин на протяжении всей беременности. Было проведено сравнение результатов анализов мазков, которые отбирались еженедельно 4-кратно у 135 женщин, из них 69 получали клиндамицин и 66 — плацебо. В группе женщин, получавших клиндамицин, распространенность патологической микрофлоры составила 15% на 20-й неделе и 17% — на 36-й неделе гестации. Для сравнения: в группе получавших плацебо распространенность составила 69% на 20-й неделе и 43% — на 36-й неделе. Борисов (*Borisov*) и соавт.<sup>53</sup> сравнивали эффективность интравагинального применения клиндамицина с действием метронидазола у 128 беременных с БВ. Эрадикация бактерий при БВ наблюдалась у 93% женщин, получавших клиндамицин интравагинально, и у 87% пациенток, получавших метронидазол. Оба вида лечения имели большую эффективность, чем применение ампициллина внутрь на протяжении 7 дней, частота выздоровления в результате применения которого составила 62%.

Угвумаду (*Ugwumadu*) и соавт.<sup>33</sup> пришли к выводу, что в соответствии с результатами предыдущих исследований **спонтанное излечение БВ не изменяет степени риска преждевременных родов**, и порекомендовали ранний скрининг и лечение.

### **Эффективность антибиотикотерапии у женщин с преждевременными родами в анамнезе**

Эффект применения антибиотиков был оценен у женщин с высоким риском преждевременных родов на фоне БВ. Результаты двух исследований показали, что антибиотики могут снижать частоту преждевременных родов. Применение метронидазола или комбинации метронидазола с эритромицином оценивали в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Женщинам с преждевременными родами или преждевременным разрывом плодных оболочек во время предыдущей беременности Моралес (*Morales*) и соавт.<sup>51</sup> проводили скрининг на БВ на сроке между 13-й и 20-й неделями гестации. Пациентки с положительным результатом скрининга были рандомизированы для получения метронидазола или плацебо внутрь. 44 пациентки получали метронидазол, 36 — плацебо. В группе женщин, получавших метронидазол, отмечалась меньшая частота госпитализации по причине преждевременных родов (27 против 78%), рождения недоношенного ребенка (18 против 39%) и детей с низкой массой тела (<2500 г) (14 против 33%), преждевременного разрыва плодных оболочек (5 против 33%) по сравнению с получавшими плацебо.

Хаут (*Hauth*) и соавт.<sup>54</sup> на 23-й неделе гестации проводили тестирование на выявление БВ у 624 беременных с риском преждевременных родов. Пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения в качестве лечения эритромицина или метронидазола ( $n=426$ ) или плацебо ( $n=190$ ). Второй курс лечения проводили на 28-й неделе тем женщинам, у которых все еще сохранялись признаки БВ. У женщин, получавших антибиотики, произошли преждевременные роды 110/26 по сравнению с 68 получавших плацебо (36%;  $p=0,01$ ). Взаимосвязь между лечением и снижением вероятности

преждевременных родов отмечалась только у женщин с БВ (31% в случае лечения против 49% в группе плацебо;  $p=0,006$ )

## СПОНТАННЫЙ АБОРТ

### Связь между бактериальным вагинозом и спонтанным абортом в ранние сроки беременности

Проведено немного исследований, где изучалась связь между БВ и спонтанным абортом в I триместре беременности<sup>55-58</sup>. В то же время существуют серьезные доказательства, что **БВ имеет скорее отношение к потерям конца I и II триместров**<sup>59,60</sup>, а не к тем, которые случаются в начале I триместра беременности. Взаимосвязь между БВ и спонтанными абортами на ранних сроках чаще оценивалась у пациенток после ЭКО или с угрозой прерывания беременности, чем при привычном невынашивании.

Была проведена оценка вероятности спонтанных абортов у 867 женщин, беременность у которых наступила в результате ЭКО<sup>55</sup>. Перед забором яйцеклетки БВ был обнаружен у 24,6% женщин. На вероятность зачатия не влиял тот факт, была ли у женщины нормальная микрофлора влагалища или отмечались проявления БВ. У 22 (31,6%) женщин с БВ, у которых произошло зачатие, риск потери беременности был существенно выше по сравнению с 27 (18,5%) женщинами, имевшими нормальную микрофлору. Более высокая частота спонтанных абортов сохранялась значимой и после учета факторов, которые, как считается, увеличивают риск невынашивания беременности: возраста матери, курения, факта привычного невынашивания в анамнезе, отсутствия случаев рождения живого ребенка в анамнезе и СПКЯ.

В дальнейшее исследование, где изучалось влияние микрофлоры влагалища и воспаления влагалища на зачатие и потери беременности в ранние сроки, вошла 91 женщина, беременность у которой наступила в результате ЭКО<sup>56</sup>. Во время переноса эмбриона проводился забор образцов на выявление БВ. В целом вероятность рождения живого ребенка составила 30%, вероятность потери беременности на раннем сроке — 34%. Для женщин с БВ, промежуточной и нормальной микрофлорой вероятность потери беременности на раннем сроке составила 33% (1/3), 42% (5/12) и 30% (3/10) ( $p=0,06$ ) соответственно. Из этого был сделан вывод, что **наличие БВ у пациенток после ЭКО может повышать риск потери беременности на ранних сроках** и что для оценки потенциальной эффективности оптимизации микрофлоры влагалища перед ЭКО требуется крупное проспективное клиническое исследование. В течение последующих 10 лет о проведении подобного рода исследований ничего не сообщалось.

Для оценки распространенности БВ в исследовании 307 пациенток с ЭКО использовались шкала Нугента (*Nugent*) и ПЦР<sup>61</sup>. Первичным результатом оценки была частота имплантации. Вторичными результатами были наличие беременности, спонтанного аборта на раннем и позднем сроках, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, способ родоразрешения и масса ребенка при рождении. С помощью ПЦР выявили распространенность БВ, составляющую 9,45%. Среди женщин, **проводивших спринцевание, у 22,2% был выявлен БВ**, в то время как у пациенток, **не проводивших спринцевание, БВ был выявлен только у 7,9%** ( $p=0,028$ ). Частота имплантации эмбриона в группе без БВ была выше, чем в группе с его

наличием (36,3 против 2,6%;  $p=0,418$ ) (недостаточно). Таким образом, статистически значимых различий между группами по вторичным акушерским результатам обнаружено не было.

Френч (*French*) и соавт.<sup>62</sup> при проспективном анализе 1100 беременных показали, что у 60% пациенток с кровотечениями в I триместре был обнаружен один возбудитель инфекций и более, такой как возбудитель БВ (ОР — 1,5), *T. vaginalis* (ОР — 2,3) и *C. trachomatis* (ОР — 2,7). Каждая из этих инфекций увеличивала риск преждевременных родов у женщин с БВ и кровотечением в I триместре, БВ (ОР — 4,4), БВ с *T. vaginalis* (ОР — 3,0).

### **Связь между бактериальным вагинозом и спонтанным абортom на поздних сроках**

О связи с потерями беременности на поздних сроках свидетельствуют данные многочисленных исследований. Ллахи-Камп (*Llahi-Camp*) и соавт.<sup>59</sup> обнаружили, что потеря беременности на поздних сроках встречается в 2 раза чаще (27 из 130; 21%) по сравнению со спонтанными абортами на ранних сроках беременности (31 из 370; 8%) ( $p < 0,001$ ). В исследовании Ллахи-Кампа (*Llahi-Camp*) и соавт.<sup>59</sup> было показано, что БВ не был связан с привычным невынашиванием на ранних сроках. Хей (*Hay*) и соавт. в проспективном исследовании провели скрининг на выявление БВ у 783 беременных при их первом визите в клинику. У 12 женщин из этой группы произошел спонтанный аборт на поздних сроках (на 16–24-й неделе гестации), была выявлена выраженная связь с БВ ( $p < 0,001$ ). Оакшотт (*Oakeshott*) и соавт.<sup>60</sup> проспективно оценили данные 1201 женщины на сроке гестации до 10 нед. ОР потери беременности у женщин с БВ по сравнению с женщинами, у которых на сроке до 16 нед БВ отсутствовал, составил 1,2. ОР спонтанного аборта на сроке 13–15 нед в связи с БВ составил 3,5. Таким образом, выраженной взаимосвязи БВ с потерями беременности на ранних сроках выявлено не было, однако было показано, что БВ может выступать в качестве причинного фактора спонтанного аборта после 13 нед гестации.

Дондерс (*Donders*) и соавт.<sup>63</sup> обследовали 228 женщин на сроке гестации 14 нед. Проводили посев на выявление возбудителей БВ, чтобы понять, имеется ли взаимосвязь между БВ и потерями беременности на сроке до 20 нед. Поскольку скрининг проводился в 14 нед, можно было сделать вывод только о тех спонтанных абортах, которые произошли не ранее II триместра. ОР для потерь беременности на сроке между 14-й и 20-й неделей составил 5,4 при наличии БВ. *M. hominis* и *U. urealyticum* также повышали риск потери беременности на позднем сроке.

### **Влияние лечения бактериального вагиноза на вероятность развития спонтанного аборта**

По литературным данным, существует единое мнение о том, что антибиотикотерапия БВ снижает вероятность позднего спонтанного аборта и преждевременных родов. В исследовании Бергера (*Berger*) и Кейна (*Kane*)<sup>64</sup> применение клиндамицина приводило к снижению числа потерь беременности на поздних сроках и преждевременных родов у женщин с бессимптомным БВ на сроке между 12-й и 22-й неделей гестации.

МакГрегор (*McGregor*) и соавт.<sup>65</sup> в проспективном контролируемом клиническом исследовании проанализировали влияние системной антибиотикоте-

рапии на снижение риска потерь беременности (<22 нед), преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов. У 32,5% пациенток был обнаружен БВ. Была выявлена связь БВ с потерей беременности на сроке до 22 нед (ОР — 3,1). ОР преждевременного разрыва плодных оболочек составил 3,5, а преждевременных родов — 1,9. В фазе изучения лечения женщины с БВ получали клиндамицин внутрь. После лечения отмечалось снижение риска преждевременных родов (ОР — 0,5) и преждевременного разрыва плодных оболочек (ОР — 0,5).

Угвумаду (*Ugwumadu*) и соавт.<sup>66</sup> провели проспективный скрининг 6120 женщин с бессимптомным носительством, которые впервые обратились в клинику на сроке между 12-й и 22-й неделей гестации. Для получения клиндамицина или плацебо внутрь было рандомизировано 485 женщин, в чьих мазках была обнаружена патологическая микрофлора. В группе женщин, получавших клиндамицин, отмечалось значимое снижение числа спонтанных аборт<sup>ов</sup> во II триместре и преждевременных родов (13 из 244) по сравнению с группой женщин, получавших плацебо (38 из 241) ( $p=0,0003$ ).

В многоцентровом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании<sup>67</sup> 4429 женщинам, относящимся к группе низкого риска и не имевшим никаких симптомов, во время первого визита к гинекологу по поводу беременности в начале II триместра был проведен скрининг на выявление БВ. В исследуемой группе женщины получали стандартное лечение антибиотиками и наблюдение при выявлении инфекций. Количество преждевременных родов в этой группе было значимо ниже (3%), чем в контрольной (5,3%) ( $p=0,0001$ ). В исследуемой группе было отмечено 8 случаев спонтанных абортов на позднем сроке, в то время как в контрольной группе их количество составило 15. Был сделан вывод, что внедрение простой программы скрининга на инфекции в схему стандартного антенатального наблюдения позволит существенно снизить вероятность спонтанных абортов на позднем сроке и преждевременных родов у беременных, относящихся к группе низкого риска.

В Швеции у 819 из 9025 женщин, которым проводился скрининг на выявление БВ на ранних сроках беременности, был обнаружен БВ<sup>68</sup>. Только у одной из 11 женщин, получавших лечение (клиндамицин вагинально), произошли роды на сроке до 33 полных недель по сравнению с 5 из 12 в контрольной группе. Лечение позволило продлить беременность на 32 дня для 23 участниц, у которых ранее отмечались спонтанные аборты на позднем сроке или спонтанные преждевременные роды. Кроме того, значительно меньшее количество детей родилось с массой менее 2500 г. Был сделан вывод, что проведенное лечение сопровождается значительным увеличением срока гестации и снижением стоимости неонатального ухода. В целом экономия составила 27 евро на одну пациентку.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Вене, были проанализированы данные, полученные в результате стандартного антенатального наблюдения за 2986 женщинами с одноплодной беременностью на сроке между 11-й и 24-й неделей<sup>69</sup>. Женщинам проводился скрининг на выявление бессимптомных вагинальных инфекций. При этом применялось окрашивание по Граму и проводилась дифференциальная диагностика между БВ, вагинальным кандидозом, трихомонозом или любой комбинацией этих трех инфекций. Женщины с выявленной инфекцией получали стандартное

лечение и наблюдение. Объем пренатальной помощи был одинаковым для женщин исследуемой и контрольной групп и отличался только отсутствием скрининга и лечения вагинальных инфекций у представительниц группы контроля. В исследуемой группе вероятность рождения недоношенного ребенка была значимо ниже по сравнению с контрольной (8,2 против 12,1%;  $p < 0,0001$ ). Это же касалось количества детей, рожденных с массой тела 2500 г и ниже. Значимая разница между группами отмечалась в отношении родов на сроке до 33 нед (1,9 против 5,4%;  $p < 0,0001$ ). В этом исследовании применение простой программы скрининга и лечения в отношении распространенных вагинальных инфекций при стандартном антенатальном наблюдении привело к значительному снижению частоты преждевременных родов в общей популяции беременных.

## МИКОПЛАЗМЫ

Ди Бартоломео (*Di Bartolomeo*) и соавт.<sup>70</sup> изучали распространенность различных микроорганизмов в выделениях из влагалища 198 беременных. Образцы, полученные из эндоцервикального канала и влагалища, оценивали с использованием прямых методик, посевов на питательные среды, иммунодетекции и ПЦР-тестирования на обнаружение *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*, *T. vaginalis*, *Candida*, *M. hominis*, *U. urealyticum* и возбудителей БВ. У 51 (26%) пациентки был обнаружен один из вышеперечисленных агентов. БВ был диагностирован у 30 женщин (15%). *U. urealyticum* была найдена у 49% женщин, *Candida* — у 34%, *M. hominis* — у 14,1%, *S. agalactiae* — у 5%, *T. vaginalis* — у 4% и *C. trachomatis* — у 2,5%. *N. gonorrhoeae* обнаружена не была. Поскольку существуют доказательства, что вагинальная колонизация генитальной микоплазмой играет роль в развитии осложнений беременности, в этом исследовании изучали вопрос о том, может ли антибиотикотерапия снизить риск возникновения спонтанных потерь беременности<sup>71</sup>. В понятие «потеря беременности» входили спонтанные аборт, мертворождение, гибель преждевременно рожденных детей, а также гибель доношенных детей от врожденной пневмонии, вызванной *U. urealyticum*. Женщинам со спонтанными потерями беременности, у которых в половых путях была обнаружена микоплазма, было назначено лечение, после чего в этой группе наступила 71 беременность. Следует отметить выраженное снижение частоты потерь беременностей женщинами, получавшими **доксисицилин до беременности или эритромицин во время беременности**. Частота потерь беременности в группе женщин, не получавших лечение, была чрезвычайно высокой — 22 потери из 24 беременностей. На этом фоне из 37 беременных, получавших только доксицилин, потеря беременности произошла у 18. В группе женщин, получавших эритромицин, этот показатель составил три на 20 беременностей. После совместного применения доксицилина и эритромицина из 12 беременностей потеря беременности произошла у двух пациенток. Эффективность лечения не зависела от возраста матери, количества предыдущих абортов и срока гестации, на котором случались выкидыши. Был сделан вывод, что назначение антибиотиков женщинам с микоплазменной колонизацией может предупредить повторение спонтанных абортов.

В одном исследовании роль *U. urealyticum* в возникновении или повторении спонтанных абортов была изучена на 633 женщинах<sup>72</sup>. Колонизация цервикаль-

ного канала *U. urealyticum* была обнаружена у 42,6% из 310 женщин с нормально протекавшей беременностью, у 41,6% из 84 пациенток, перенесших прерывание беременности. Около 41,5% пациенток имели нормальную фертильную функцию, уреоплазма была обнаружена у 53% из 122 пациенток со спонтанными абортами и у 64,5% из 76 женщин с ПНБ. Степень колонизации цервикального канала была значимо выше у пациенток со спонтанными абортами ( $p < 0,05$ ) и привычным невынашиванием ( $p < 0,005$ ) по сравнению с женщинами, чья беременность протекала нормально. Колонизация эндометрия чаще наблюдалась у пациенток с привычным невынашиванием (27,6%) в сравнении с женщинами с нормальной беременностью (9,7%) ( $p < 0,05$ ). *U. urealyticum* была выделена у пяти из шести женщин с неповрежденными плодными оболочками и неконтролируемыми преждевременными родами на сроке между 20-й и 28-й неделей гестации. *U. urealyticum* была также выделена из плаценты четырех пациенток и амниотической жидкости двух из четырех пациенток. Был сделан вывод, что *U. urealyticum* является распространенным комменсалом нижних отделов полового тракта, но в то же время может играть роль в возникновении спонтанных аборт и неконтролируемых преждевременных родов.

Тем не менее роль *U. urealyticum* в развитии неблагоприятных исходов беременности оспаривается. В исследовании, проведенном Кери (Carey) и соавт.<sup>73</sup>, не обнаружено различий в распространенности преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременного начала родовой деятельности и рождения детей с низкой массой тела между женщинами, которые являются носительницами *U. urealyticum*, и теми, у кого она не обнаружена. Кери (Carey) и соавт.<sup>73</sup> попытались выяснить, существует ли взаимосвязь между колонизацией половых органов *U. urealyticum* и неблагоприятными исходами беременности. Оценка проводилась на примере 4934 женщин на сроке между 23-й и 26-й неделей гестации. Распространенность инфекции определено была выше при культивировании abortированного материала в случае спонтанного аборта во II триместре, а также выше при преждевременных родах. МакДональд (McDonald) и соавт.<sup>74</sup> проводили проспективное исследование изменений микрофлоры влагалища между II триместром и родами у 560 женщин. У 45 женщин роды произошли преждевременно. Авторы обнаружили связь между преждевременными родами и наличием *U. urealyticum* и *G. vaginalis* во II триместре.

Для исследования 118 спонтанных аборт на сроке 18–28 нед гестации использовалась световая и иммунофлюоресцентная микроскопия<sup>75</sup>. Внутриматочная инфекция была обнаружена у 86 пациенток, у 44 (37%) из них она была представлена микоплазмой. Были изучены и использованы для бактериологического посева 129 образцов плаценты и плода без признаков мацерации, явившихся результатом спонтанной родовой деятельности в середине гестации между 16-й и 26-й неделей, в целях выявления аэробных и анаэробных бактерий, генитальной микоплазмы и дрожжей<sup>76</sup>. Микроорганизмы были обнаружены в 85 образцах (66%). Наиболее частым патогеном из них оказались стрептококки группы В, обнаруженные у 21 женщины. Кишечная палочка (22) и уреоплазма (24) присутствовали в основном в качестве смешанной инфекции. Образцы, полученные в результате 51 спонтанного аборта на раннем сроке и 56 случаев искусственного прерывания беременности, были исследованы на наличие дрожжевых грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий и генитальной микоплазмы<sup>77</sup>. В целях выделения ДНК

хламидии, вируса простого герпеса, аденовируса и вируса папилломы человека выполняли молекулярно-диагностические тесты. Ни один из вышеперечисленных агентов не был выявлен при нормально протекавшей беременности, которая подверглась искусственному прерыванию. В то же время в тканях спонтанных абортусов у 31,5% пациенток был обнаружен, по крайней мере, один микроорганизм.

При кариотипировании и ПЦР-тестировании на выявление бактериальной или вирусной ДНК образцов, полученных из абортивного материала потерь беременности I триместра, не были обнаружены ни микопlasма, ни уреapлазма<sup>78</sup>. Также не было найдено доказательств наличия *M. hominis*, *U. urealyticum*, человеческого ЦМВ и аденоассоциированного вируса. В одном случае была обнаружена ДНК *S. trachomatis*. Йе (Ye) и соавт.<sup>79</sup> проводили анализ мазков из цервикального канала на микопlasму у 58 женщин, перенесших спонтанный аборт, и сравнивали исходы беременности с исходами контрольной группы, представленной 50 женщинами с нормально протекавшей беременностью. *U. urealyticum* и *M. hominis* были обнаружены в 74,1% (43/58) и 27,6% (16 из 58) исследуемых случаев соответственно. Эти результаты значительно отличались от аналогичных показателей группы контроля: 48% (24 из 50) ( $p < 0,01$ ) и 10% (5/50) ( $p < 0,05$ ) соответственно. Был сделан вывод, что микопlasменная инфекция может служить одной из причин ранней гибели эмбриона.

Исследование, проведенное в Албании<sup>80</sup>, показало высокую распространенность *M. hominis* (30,4%) и *U. urealyticum* (54,3%) у женщин, госпитализированных в акушерские и гинекологические отделения. Распространенность этих микроорганизмов была выше у пациенток со спонтанными абортами в анамнезе. За 4 нед до ЭКО 951 паре проводили микробиологический скрининг вагинальной микрофлоры и семенной жидкости партнера<sup>81</sup>. У 218 женщин (22,9%) была обнаружена инфекция и назначено соответствующее лечение. У 69 из них была обнаружена *Candida albicans*, у 49 женщин — *U. urealyticum*, у 43 — *G. vaginalis*, у 24 пациенток — *Streptococcus B* или *D* и у 22 женщин была обнаружена *E. coli*. У пациенток с выявленной инфекцией отмечалось заметное снижение частоты имплантации — 14,6 против 19,3% ( $p < 0,02$ ). Положительный результат бактериологического исследования влагалищного содержимого и семенной жидкости был обнаружен у 77 пар. У 46,7% этих пар отмечались спонтанные аборт, в то время как при наличии только вагинальной инфекции этот показатель составил 17,6% ( $p < 0,01$ ). Был сделан вывод, согласно которому микроорганизмы, обнаруженные в цервикальном канале, могут даже при лечении оказывать влияние на имплантацию, которое усиливается при наличии того же возбудителя в семенной жидкости. Авторы выступили за тестирование на выявление *M. hominis* и *U. urealyticum* у женщин, в анамнезе которых отмечались спонтанные аборт, но не предоставили никаких подтверждающих данных, позволивших бы совершенствовать клиническую практику в этом направлении.

## АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ПОТЕРЯХ БЕРЕМЕННОСТИ НЕВЫЯСНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

В некоторых исследованиях назначение антибиотиков проводилось без бактериологического подтверждения. У 254 пар, наблюдавшихся в клинике бесплодия после одного или нескольких спонтанных абортов, регистрировали

исходы для матери и плода в последующих беременностях<sup>27</sup>. Антибиотики назначили 100 парам, из них 96 получали доксициклин по 100 мг дважды в день в течение 4 нед или тетрациклин по 500 мг 4 раза в день ежедневно на протяжении 4 нед для воздействия на *C. trachomatis* и микоплазмы. Дополнительно 49 пациентов получали эритромицин по 500 мг 4 раза в день ежедневно в течение 2 нед. 4 пациента получали ампициллин или цефалексин. В группе пациентов, получавших антибиотики, вероятность спонтанных абортов значительно снизилась (10%) по сравнению с не получавшими лечение (38%) ( $p < 0,01$ ). Преждевременный разрыв плодных оболочек встречался у 4% получавших лечение. Для сравнения: в контрольной группе этот показатель составил 46%. В группе женщин, получавших антибиотики, роды чаще происходили через естественные родовые пути (69 против 56%) ( $p < 0,01$ ), реже встречались дистресс-синдром плода (6 против 26%), респираторный дистресс-синдром, неонатальные инфекции, отмечались более высокая масса тела при рождении и более высокая оценка по шкале Апгар. Было высказано мнение, что в некоторых случаях спонтанные аборты могут происходить из-за **присутствия бактерий в половых путях во время зачатия и что эти бактерии в дальнейшем могут привести к неблагоприятным исходам беременности.**

Была проведена оценка **применения антибиотикотерапии при угрозе прерывания беременности в I триместре** у женщин с предшествовавшими спонтанными абортами<sup>82</sup>. В исследование включили только женщин, чей гестационный срок не превышал 9 нед. Женщины со слабыми спастическими болями в животе получали амоксициллин и эритромицин в течение 7 дней. При выраженных абдоминальных болях лечение проводилось с назначением **амоксициллина и клиндамицина** на протяжении такого же срока. Доносили беременность до срока 22 из 23 женщин. Это позволило сделать вывод, что **антибиотики могут предотвращать потерю беременности** у женщин с угрозой прерывания и что для подтверждения этого факта требуются дальнейшие клинические испытания.

В целях определения способности **метронидазола** снижать риск преждевременных родов при использовании на ранних сроках у женщин с **бессимптомным носительством** было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Во II триместре беременности при проведении теста на фетальный фибронектин у них был получен положительный результат<sup>83</sup>. Эти женщины имели по крайней мере один фактор риска, включая потери беременности или преждевременные роды во II триместре, аномалии матки, операции на шейке матки или цервикальный серкляж. Был проведен скрининг на выявление фетального фибронектина 900 беременным с 24-й по 27-ю неделю гестации. В случае получения положительного результата они были рандомизированы для получения 7-дневного курса метронидазола *per os* или плацебо. Первичный исход подразумевал под собой начало родовой деятельности до 30-й недели гестации, а вторичный включал роды до 37-й недели. Фетальный фибронектин был достоверным предиктором преждевременных родов с прогностической ценностью положительного результата на 24-й неделе гестации для начала родовой деятельности на 30-й неделе 26% и прогностической ценностью отрицательного результата 99%. Комитет, руководящий этим исследованием, на ранних этапах остановил его: 21% (11/53) женщин, получавших метронидазол, родили до 30-й недели в сравнении с 11% (5/46) женщин, получавших плацебо. Более того, отмечалось значительно

большее количество преждевременных родов (<37 нед) у женщин, получавших метронидазол [33 из 53 (62%)], по сравнению с теми, кто получал плацебо [18 из 46 (39%)]. Лечение начинали относительно поздно, и повреждающее воздействие, вероятнее всего, было получено еще до назначения метронидазола, поскольку у всех пациенток в исследовании был выявлен фибронектин.

В исследование родового применения низких доз антибиотиков были проспективно включены пациентки, имеющие в анамнезе повторяющиеся потери беременности во II триместре в связи с неудачным наложением циркулярного шва на шейку матки<sup>84</sup>. Наложение шва проводилось на 14–24-й неделе гестации на основании обнаруженной при УЗИ воронкообразной деформации шейки матки. Конечной точкой исследования было количество недель беременности, которое удалось достичь в сравнении с предыдущей беременностью. Десять пациенток отвечали критериям включения в исследование и у всех десяти удалось достичь жизнеспособности плода. Продолжительность беременности увеличилась в среднем на  $13,4 \pm 4,2$  нед в сравнении с предыдущей, при этом была достигнута высокая статистическая значимость ( $p < 0,001$ ). Непрерывное применение низких доз антибиотиков увеличивало длительность беременности у пациенток с повторными потерями беременности во II триместре и неудачным наложением циркулярного шва в анамнезе. Был сделан вывод о необходимости рандомизированного клинического исследования, которое бы подтвердило роль антибиотиков в лечении беременных, относящихся к этой группе высокого риска.

## ПРОГНОЗЫ НА БУДУЩЕЕ

Больше века назад Роберт Кох (*Robert Koch*) разработал научный стандарт, позволяющий определить, является ли болезнь результатом специфического воздействия микроорганизма. Постулаты Коха заключались в том, что патоген должен быть выделен из организма больного хозяина, выращен в виде чистой культуры и быть способным воспроизвести заболевание при его введении в восприимчивый организм. Интересно, что Кох сам признавал, что его постулаты не всегда применимы [цит.: Фредрикс (*Fredricks*) и Рельман (*Relman*)<sup>2</sup>]. В последние годы выявлена инфекционная этиология многих заболеваний, причина которых ранее не была известна. В гинекологии была подтверждена роль папилломавируса человека в развитии предраковых и раковых заболеваний шейки матки, в акушерстве проявилась связь между преждевременными родами и БВ. Мы узнали, что микроорганизмы в фолликулярной жидкости могут привести к неблагоприятному исходу беременности при ЭКО<sup>85</sup> и что наличие условно-патогенных микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности в плаценте человека может иметь отношение к развитию преэклампсии<sup>86</sup>.

Стало известно, что *Helicobacter pylori* является причиной возникновения язвенной болезни желудка. Фредрикс (*Fredricks*) и Рельман (*Relman*)<sup>2</sup> предположили, что многие хронические заболевания, причина которых остается неясной, имеют инфекционную этиологию. К таким заболеваниям относятся болезнь Крона, ревматоидный артрит, СКВ, атеросклероз, рассеянный склероз и сахарный диабет. Эти авторы предполагают, что традиционные методики определения патогенов недостаточно чувствительны для идентификации организмов, ответственных за развитие заболевания.

Болезнь Уиппла отражает ограниченные возможности традиционной бактериологии. Уиппл (*Whipple*) описал заболевание, которое назвали его именем, в 1907 г. Составляющими синдрома являются полиартрит, потеря массы тела, диарея, мальабсорбция и лимфаденопатия. Уиппл наблюдал палочкообразные структуры в мезентериальных лимфатических узлах, что позволило предположить бактериальную природу заболевания. Несмотря на то, что палочку Уиппла можно увидеть в микроскоп, она не растет на питательных средах и в организме животных, и не было разработано ни одного успешного серологического теста для ее выявления. Возможность описать данный микроорганизм появилась лишь с развитием молекулярной биологии. Фредрикс (*Fredricks*) и Рельман (*Relman*)<sup>2</sup> пришли к выводу, что неудачная попытка культивирования микроорганизма еще не доказывает, что заболевание не связано с этим патогеном. Бактерии могут служить причиной хронических системных заболеваний, которые длятся десятилетиями. Более того, лечение многих заболеваний стероидами приносит лишь временное улучшение, что указывает на возможную инфекционную природу этих болезней, а не воспалительную или аутоиммунную. И, наконец, подтвержденное улучшение или излечение хронического заболевания антибактериальной терапией свидетельствует в пользу инфекционной этиологии процесса.

Бактерии способны выживать в самых неблагоприятных условиях окружающей среды, включая морские льды и глубоководные гидротермальные впадины с воздействием экстремальных температур и тяжелых металлов<sup>87</sup>. Большинство микроорганизмов являются некультивируемыми, или «привередливыми», вследствие чего возможность их идентификации с использованием традиционных методов посевов на питательную среду ограничена<sup>88</sup>. За последние несколько лет развитие и внедрение методов молекулярной диагностики произвело революцию в установлении и наблюдении за инфекционными заболеваниями. Молекулярно-биологические технологии усиленно внедряются в практику работы клинических лабораторий. Эти методы дают возможность охарактеризовать смешанную микрофлору во всей ее полноте, включая те случаи, когда культивировать ее не удастся. Молекулярные исследования вагинальной микрофлоры позволяют обнаружить множество бактерий, которые невозможно культивировать, включая представителей клостридий, являющихся высокоспецифичными индикаторами БВ. Молекулярно-биологические технологии обеспечат более полное понимание состава вагинальной микрофлоры, позволят разработать новые стратегии поддержания здоровой микрофлоры влагалища и обеспечат возможности изучения роли новых бактерий в развитии заболеваний репродуктивного тракта<sup>88</sup>.

Биопленки — продукт агрегации бактерий в гидратированном матриксе синтезируемых ими самими полимеров на влажной поверхности. По своей природе они устойчивы к действию антибактериальных агентов и все чаще их признают причинами многих персистирующих и хронических бактериальных инфекций<sup>89</sup>. Резистентность инфекции, вызываемой *H. pylori*, к обычному лечению может быть связана с ростом бактерий в виде биопленки<sup>90</sup>. Фредрикс (*Fredricks*) и Рельман (*Relman*)<sup>2</sup> отметили, что больше столетия бактериологи безуспешно пытались получить культуру бледной трепонемы и микобактерии лепры, при этом патогенность данных микроорганизмов не вызывает сомнений. Эти авторы утверждают, что так же как мы убеждаемся в невозможности

культивирования известных патогенов, мы должны признать вероятность существования и других патогенов, культивирование которых невозможно. Они представили ряд методических рекомендаций, помогающих доказать роль микроорганизмов в развитии заболеваний больше с помощью молекулярно-биологических методов, нежели культивирования.

Некоторые авторы пришли к выводу, что **инфекция является достаточно редкой причиной возникновения спорадических спонтанных аборт**ов и ПНБ. С другой стороны, в 74% спонтанных абортов с гибелью эмбриона были обнаружены микоплазмы в сравнении с 48% в группе контроля<sup>79</sup>.

Недавние исследования были направлены на выявление взаимоотношений между **инфекцией периодонта и неблагоприятными исходами беременности, включая аборт**ы на поздних сроках<sup>91</sup>. Заболевания периодонта являются одними из самых распространенных хронических инфекций (10–60%) в зависимости от используемых диагностических критериев. На сегодняшний день информация о какой-либо связи между спонтанными абортами I триместра и периодонтитом отсутствует. В исследовании, проведенном в Индии, показана статистически значимая взаимосвязь между наличием периодонтита у матери и продолжительностью беременности<sup>91,92</sup>. Его авторы рекомендуют включить поддержание чистоты ротовой полости в программу антенатальной помощи. В то же время крупное исследование, проведенное в Тайване, **не подтвердило связи между состоянием периодонта и преждевременными родами**, но обнаружило его влияние на частоту рождения ребенка с низкой массой тела<sup>93</sup>.

Обнаружена связь между АФС и привычным невынашиванием и осложнениями беременности. В результате проведенной тромбопрофилактики вероятность рождения живого ребенка может возрасть<sup>94</sup>. АФА могут быть связанными с инфекцией. Возможна связь некоторых случаев ПНБ с потенциально излечимой инфекцией. В этом контексте интересно сообщение об **исчезновении АФС после эрадикации *H. pylori***<sup>95</sup>.

Поскольку микроорганизмы могут быть причиной спонтанных абортов, всегда будет возникать вопрос, является ли микроорганизм патогенным или условно-патогенным. В конечном итоге с клинической точки зрения имеет значение то, насколько лечение в состоянии снизить вероятность спонтанного аборта. Небольшое количество проведенных клинических исследований продемонстрировало обнадеживающий результат, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение данного вопроса. Было выявлено, что скрининг и последующее лечение БВ на ранних сроках беременности у женщин, относящихся к группе высокого риска и имеющих в анамнезе спонтанные аборты или преждевременные роды во II триместре, может снизить риск повторения потерь беременности на позднем сроке и преждевременных родов. Вопрос об эффективности применения антибиотиков для лечения **БВ до начала беременности у женщин с ПНБ на ранних сроках** все еще остается темой для клинических исследований. Развитие серологической диагностики и молекулярной биологии позволяет лучше выявлять инфекции в акушерстве и гинекологии. В конечном итоге можно исследовать методы лечения на основании предполагаемого наличия генитальной инфекции, связанной с привычным невынашиванием, и без лабораторного подтверждения. Антибиотиками выбора являются метронидазол и относительно безвредные макролиды, такие как эритромицин. Тем не менее **антибиотики следует использовать с осторожностью, поскольку существует потенциальный риск развития резистентности**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. Guideline No. 17. London : RCOG, 2011.
2. Fredricks D.N., Relman D.A. Infectious agents and the etiology of chronic idiopathic diseases // *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 1998. Vol. 18. P. 180–200.
3. Saracoglu O.F., Mungan T., Tanzer F. Pelvic tuberculosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1992. Vol. 37. P. 115–120.
4. Figueroa-Damian R., Martinez-Velazco I., Villagrana-Zesati R. et al. Tuberculosis of the female reproductive tract: Effect on function // *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* 1996. Vol. 41. P. 430–436.
5. Lamont R.F., Sobel J., Mazaki-Tovi S. et al. Listeriosis in human pregnancy: A systematic review // *J. Perinat. Med.* 2011. Vol. 39. P. 227–236.
6. Romana C., Salleras L., Sage M. Latent listeriosis may cause habitual abortion, intrauterine deaths, fetal malformations. When diagnosed and treated adequately normal children will be born // *Acta Microbiol. Hung.* 1989. Vol. 36. P. 171–172.
7. Manganiello P.D., Yearke R.R. A 10-year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria monocytogenes* in the female genital tract // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 56. P. 781–782.
8. Rowe J.H., Ertelt J.M., Xin L. et al. *Listeria monocytogenes* cytoplasmic entry induces fetal wastage by disrupting maternal Foxp3+ regulatory T cell-sustained fetal tolerance // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8. Article ID e1002873.
9. Baud D., Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes // *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. Vol. 17. P. 1312–1322.
10. Szkaradkiewicz A., Pieta P., Tulecka T. et al. The diagnostic value of anti-CMV and anti-HPV-B19 antiviral antibodies in studies on causes of recurrent abortions // *Ginekol. Pol.* 1997. Vol. 68. P. 181–186.
11. Cook S.M., Himebaugh K.S., Frank T.S. Absence of cytomegalovirus in gestational tissue in recurrent spontaneous abortion // *Diagn. Mol. Pathol.* 1993. Vol. 2. P. 116–119.
12. Qublan H.S., Jumaian N., Abu-Salem A. et al. Toxoplasmosis and habitual abortion // *J. Obstet. Gynaecol.* 2002. Vol. 22. P. 296–298.
13. Mezinova N.N., Chuchupalov P.D., Evdokimova N.S. et al. Effect of anti-chlamydial drugs on the effectiveness of the treatment of habitual abortion // *Akush. Ginekol. (Mosk.)*. 1991. Vol. 7. P. 30–32.
14. Mezinova N.N., Chuchupalov P.D. Endometrial Chlamydia infection in women with habitual abortion // *Akush. Ginekol. (Mosk.)*. 1992. Vol. 2. P. 25–26.
15. Kishore J., Agarwal J., Agarwal S. et al. Seroanalysis of Chlamydia trachomatis and S-TORCH agents in women with recurrent spontaneous abortions // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2003. Vol. 46. P. 684–687.
16. Witkin S.S., Ledger W.J. Antibodies to Chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 167. P. 135–139.
17. Olliaro P., Regazzetti A., Gorini G. et al. Chlamydia trachomatis infection in sine causa recurrent abortion // *Boll. Ist. Sieroter. Milan.* 1991. Vol. 70. P. 467–470.
18. Rae R., Smith I.W., Liston W.A. et al. Chlamydial serologic studies and recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 170. P. 782–785.
19. Paukku M., Tulppala M., Puolakkainen M. et al. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. P. 427–430.
20. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Nakanishi T. et al. Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by Chlamydia IGA and/or G // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 53. P. 50–53.
21. Schulz K.F., Cates W. Jr, O'mara P.R. A synopsis of the problems in Africa in syphilis and gonorrhoea during pregnancy // *Afr. J. Sex. Transm. Dis.* 1986. Vol. 2. P. 56–57.

22. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 74. P. 14–22.
23. Wilson J.D., Ralph S.G., Rutherford A.J. Rates of BV in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility // *BJOG.* 2002. Vol. 109. P. 714–717.
24. Turovskiy Y., Sutyak Noll K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis // *J. Appl. Microbiol.* 2011. Vol. 110. P. 1105–1128.
25. Teixeira G.S., Carvalho F.P., Arantes R.M. et al. Characteristics of *Lactobacillus* and *Gardnerella vaginalis* from women with or without bacterial vaginosis and their relationships in gnotobiotic mice // *J. Med. Microbiol.* 2012. Vol. 61. P. 1074–1081.
26. Gilbert N.M., Lewis W.G., Lewis A.L. Clinical features of bacterial vaginosis in a murine model of vaginal infection with *Gardnerella vaginalis* // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. Article ID e59539.
27. Toth A., Lesser M.L., Brooks-Toth C.W. et al. Outcome of subsequent pregnancies following antibiotic therapy after primary or multiple spontaneous abortions // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1986. Vol. 163. P. 243–250.
28. Viniker D.A. Hypothesis on the role of sub-clinical bacteria of the endometrium (bacteria endometrialis) in gynaecological and obstetric enigmas // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. P. 373–385.
29. Lucisano A., Morandotti G., Marana R. et al. Chlamydial genital infections and laparoscopic findings in infertile women // *Eur. J. Epidemiol.* 1992. Vol. 8. P. 645–649.
30. Moller B.R., Kristiansen F.V., Thorsen P. et al. Sterility of the uterine cavity // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995. Vol. 74. P. 216–219.
31. Guise J.M., Mahon S.M., Aickin M. et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy // *Am. J. Prev. Med.* 2001. Vol. 20, suppl. 3. P. 62–72.
32. Hay P.E., Morgan D.J., Ison C.A. et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994. Vol. 101. P. 1048–1053.
33. Ugwumadu A., Reid F., Hay P. et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 114–119.
34. Riduan J.M., Hillier S.L., Utomo B. et al. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: Association in early and late pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 169. P. 175–178.
35. Rosenstein I.J., Morgan D.J., Lamont R.F. et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 8. P. 158–165.
36. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Jolley P. et al. Vaginal infection and preterm labour // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991. Vol. 98. P. 427–435.
37. Klebanoff M.A., Hillier S.L., Nugent R.P. et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. P. 470–477.
38. Lamont R.F., Duncan S.L., Mandal D. et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. P. 516–522.
39. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage // *BMJ.* 1994. Vol. 308. P. 295–298.
40. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // *BJOG.* 2009. Vol. 116. P. 1315–1324.
41. Tita A.T., Cliver S.P., Goepfert A.R. et al. Clinical trial of interconceptional antibiotics to prevent preterm birth: Subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. P. 367.
42. Goffinet F., Maillard F., Mihoubi N. et al. Bacterial vaginosis: Prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 108. P. 146–151.

43. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R. et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): A randomised, placebo controlled trial // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997. Vol. 104. P. 1391–1397.
44. Camargo R.P., Simoes J.A., Cecatti J.G. et al. Impact of treatment for bacterial vaginosis on prematurity among Brazilian pregnant women: A retrospective cohort study // *Sao Paulo Med. J.* 2005. Vol. 123. P. 108–112.
45. Kurkinen-Raty M., Vuopala S., Koskela M. et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis // *BJOG.* 2000. Vol. 107. P. 1427–1432.
46. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E. et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD000262.
47. Nygren P., Fu R., Freeman M., Bougatsos C. et al. Screening and Treatment for Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Systematic Review to Update the 2001 US Preventive Services Task Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Report Number 08–05106-EF-1, 2008.
48. Varma R., Gupta J.K. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: Multiple meta-analyses and dilemmas in interpretation // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. Vol. 124. P. 10–14.
49. Majeroni B.A. Bacterial vaginosis: An update // *Am. Fam. Physician.* 1998. Vol. 57. P. 1285–1289.
50. McGregor J.A. Evidence based prevention of preterm birth/PROM: Infection and inflammation // Paper presented at The Problem with Prematurity II. St Thomas Hospital. London, September 7–9, 1998.
51. Morales W.J., Schorr S., Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo-controlled, double-blind study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171. P. 345–347.
52. Lamont R.F., Sawant S.R. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth // *Minerva Ginecol.* 2005. Vol. 57. P. 423–433.
53. Borisov I., Dimitrova V., Mazneikova V. et al. Therapeutic regimens for treating bacterial vaginosis in pregnant women // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 1999. Vol. 38. P. 14–16.
54. Hauth J.C., Goldenberg R.L., Andrews W.W. et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1732–1736.
55. Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: Cohort study // *BMJ.* 1999. Vol. 319. P. 220–223.
56. Eckert L.O., Moore D.E., Patton D.L. et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 11. P. 11–17.
57. Ugwumadu A.H. Bacterial vaginosis in pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 14. P. 115–118.
58. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 139–147.
59. Llahi-Camp J.M., Rai R., Ison C. et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. P. 1575–1578.
60. Oakeshott P., Hay P., Hay S. et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: Prospective community based cohort study // *BMJ.* 2002. Vol. 325. P. 1334–1337.
61. Mangot-Bertrand J., Fenollar F., Bretelle F. et al. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: Impact on IVF outcome // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 32. P. 535–541.
62. French J.I., McGregor J.A., Draper D. et al. Gestational bleeding, bacterial vaginosis and common reproductive tract infections: Risk for preterm birth and benefit of treatment // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. P. 715–724.

63. Donders G.G., Van Bulck B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 431–437.
64. Berger A., Kane K.Y. Clindamycin for vaginosis reduces prematurity and late miscarriage // *J. Fam. Pract.* 2003. Vol. 52. P. 603–604.
65. McGregor J.A., French J.I., Parker R. et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 157–167.
66. Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F. et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: A randomised controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 983–988.
67. Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery // *BMJ.* 2004. Vol. 329. P. 371.
68. Larsson P.G., Fahraeus L., Carlsson B. et al. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: A randomised consent design study according to Zelen // *BJOG.* 2006. Vol. 113. P. 629–637.
69. Kiss H., Petricevic L., Martina S. et al. Reducing the rate of preterm birth through a simple antenatal screen-and-treat programme: A retrospective cohort study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 153. P. 38–42.
70. Di Bartolomeo S., Rodriguez M., Sauka D. et al. Microbiologic profile in symptomatic pregnant women's genital secretions in Gran Buenos Aires, Argentina // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2001. Vol. 19. P. 99–102.
71. Quinn P.A., Shewchuk A.B., Shuber J. et al. Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasmas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983. Vol. 145. P. 239–244.
72. Naessens A., Foulon W., Cammu H. et al. Epidemiology and pathogenesis of *U. urealyticum* in spontaneous abortion and early preterm labor // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1987. Vol. 66. P. 513–516.
73. Carey J.C., Blackwelder W.C., Nugent R.P. et al. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 164. P. 728–733.
74. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Jolley P.T. et al. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth // *J. Infect. Dis.* 1994. Vol. 170. P. 724–728.
75. Fedotova E.P., Shastina G.V. Intrauterine mycoplasmosis in late miscarriage // *Arkh. Patol.* 1994. Vol. 56. P. 61–65.
76. McDonald H.M., Chambers H.M. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: Is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 8. P. 220–227.
77. Penta M., Lukic A., Conte M.P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // *New Microbiol.* 2003. Vol. 26. P. 329–337.
78. Matovina M., Husnjak K., Milutin N. et al. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 662–669.
79. Ye L.L., Zhang B.Y., Cao W.L. Relationship between the endocervical mycoplasma infection and spontaneous abortion due to early embryonic death // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004. Vol. 39. P. 83–85.
80. Tavo V. Prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* among women of reproductive age in Albania // *Med. Arh.* 2013. Vol. 67. P. 25–26.
81. Wittemer C., Bettahar-Lebugle K., Ohl J. et al. Abnormal bacterial colonisation of the vagina and implantation during assisted reproduction // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2004. Vol. 32. P. 135–139.
82. Ou M.C., Pang C.C., Chen F.M. et al. Antibiotic treatment for threatened abortion during the early first trimester in women with previous spontaneous abortion // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2001. Vol. 80. P. 753–756.

83. Shennan A., Crawshaw S., Briley A. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: The PREMETS Study // *BJOG*. 2006. Vol. 113. P. 65–74.
84. Shiffman R.L. Continuous low-dose antibiotics and cerclage for recurrent second-trimester pregnancy loss // *J. Reprod. Med.* 2000. Vol. 45. P. 323–326.
85. Pelzer E.S., Allan J.A., Waterhouse M.A. et al. Microorganisms within human follicular fluid: Effects on IVF // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. Article ID e59062.
86. Barak S., Oettinger-Barak O., Machtei E.E. et al. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia // *J. Periodontol.* 2007. Vol. 78. P. 670–676.
87. Nichols C.A., Guezennec J., Bowman J.P. Bacterial exopolysaccharides from extreme marine environments with special consideration of the southern ocean, sea ice, and deep-sea hydrothermal vents: A review // *Mar. Biotechnol. (N.Y.)*. 2005. Vol. 7. P. 253–271.
88. Fredricks D.N., Marrazzo J.M. Molecular methodology in determining vaginal flora in health and disease: Its time has come // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2005. Vol. 7. P. 463–470.
89. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial Biofilms; A common cause of persistent infections // *Science*. 1999. Vol. 284. P. 1318–1322.
90. Cammarota G., Sanguinetti M., Gallo A. et al. Review article: Biofilm formation by *Helicobacter pylori* as a target for eradication of resistant infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 222–230.
91. Farrell S., Ide M., Wilson R.F. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers // *J. Clin. Periodontol.* 2006. Vol. 33. P. 115–120.
92. Wang Y.L., Liou J.D., Pan W.L. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low birth weight // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 52. P. 71–76.
93. Rai R., Regan L. Antiphospholipid syndrome and pregnancy loss // *Hosp. Med.* 1998. Vol. 59. P. 637–639.
94. Cicconi V., Carloni E., Franceschi F. et al. Disappearance of antiphospholipid antibodies syndrome after *Helicobacter pylori* eradication // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. P. 163–164.
95. Mannem S., Chava V.K. The relationship between maternal periodontitis and preterm low birth weight: A case-control study // *Contemp. Clin. Dent.* 2011. Vol. 2. P. 88–93.

## **РОЛЬ МУЖСКОГО ФАКТОРА В ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И НЕУДАЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА**

---

Ричард Бронсон

Совсем недавно возник вопрос: какова роль мужчины в возникновении потери беременности и неудачной имплантации эмбриона и каков его вклад в изменение нормального набора хромосом при оплодотворении? Последние данные наводят на мысль, что эти ситуации могут быть связаны с передачей предварительно не распознанных микроделеций хромосом или эпигенетическим нарушением регуляции функции эмбрионального гена микроРНК сперматозоида. Кроме того, было обнаружено, что семенная жидкость имеет сложный состав, включающий факторы, которые играют важную роль в изменении внутренней среды матки и толерантности иммунной системы матери к имплантации эмбриона, что в совокупности с разрастанием трофэктодермы приводит к успешной беременности. **Большая часть информации, представленной в этой главе, является совершенно новой и предлагает нестандартные решения для клинического применения в будущих исследованиях.**

### **РОЛЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ХРОМОСОМЫ**

Приблизительно 1% сперматозоидов в нормальном эякуляте содержит анеуплоидный набор хромосом. В то же время при нарушении сперматогенеза этот показатель может возрастать<sup>1</sup>. Кроме того, в сперматозоидах мужчин с нормальным качеством семенной жидкости редко встречается диплоидия. В отличие от женщин, **частота анеуплоидий у мужчин не увеличивается с возрастом**, однако определенная склонность к возникновению заболеваний, связанных с мутациями, прослеживается. Было показано, что воздействие химиотерапевтических препаратов и факторов, загрязняющих окружающую среду, приводит к увеличению частоты анеуплоидий. Сделанное в 1978 г. открытие, согласно которому сперматозоид человека способен пенетрировать освобожденную от вителлинового слоя яйцеклетку хомяка, позволило провести первый анализ хромосом сперматозоидов человека<sup>2,3</sup>. Однако технически это сделать достаточно сложно. Должна быть сохранена способность спермы к оплодотворению, при этом количество проанализированных сперматозоидов оказывается небольшим. В 1990-х гг. была разработана FISH с использованием хромосомспецифичных ДНК-зондов<sup>4</sup>. Этот метод позволяет выявить

нарушения подвижности или другие аспекты, имеющие значение в обеспечении оплодотворения. Сотни сперматозоидов могут быть проанализированы, однако количество хромосомных зондов, исследуемых за единицу времени, ограничено.

### Использование вспомогательных репродуктивных технологий при анеуплоидии и мужском бесплодии

Мужчины с бесплодием имеют повышенный риск развития аномалий как аутосом, так и половых хромосом. Их частота в сперматозоидах у таких мужчин может быть в 3 раза выше, чем у фертильного контрольного субъекта<sup>1</sup>. В более раннем обзоре<sup>5</sup> не было обнаружено никакой связи между частотой анеуплоидий и морфологией сперматозоидов, которая выражается в их нормальной концентрации и подвижности. Однако в более поздних исследованиях было выявлено увеличение распространенности анеуплоидий в этих случаях<sup>6</sup>. Эти расхождения могут быть связаны с тем, что тератоспермия — это скорее описательный, чем молекулярный диагноз, а изменение формы сперматозоидов может происходить в результате воздействия различных причин<sup>7</sup>. Среди макроцефалических, многожгутиковых сперматозоидов наблюдается довольно высокая частота анеуплоидий и полиплоидий (50–100%), хотя такие формы встречаются нечасто. Повышение распространенности анеуплоидии сперматозоидов наблюдается у мужчин с олигоспермией, когда их концентрация не превышает 10 млн/мл (табл. 34.1)<sup>5,6,8</sup>. При изучении мейоза у мужчин с необструктивной азооспермией при использовании иммуноцитогенетических технологий были выявлены ошибки конъюгации хромосом и значительное снижение рекомбинаций. У этих мужчин наблюдался повышенный риск анеуплоидии в сперматозоидах, полученных из яичка хирургическим путем<sup>9</sup>.

Таблица 34.1

#### Сравнение анеуплоидии спермы у мужчин с легкой, умеренной и тяжелой олигоспермией

Степень анеуплоидии	Доля анеуплоидии сперматозоидов, %	Доля диплоидии сперматозоидов, %
Легкая	0,72 (0,39–1,28)	1,13 (0,60–2,12)
Умеренная	1,85 (0,39–4,24)	3,03 (0,53–4,01)
Тяжелая	1,75 (0,79–3,32)	2,98 (0,98–7,69)

*Источник:* адаптировано из Martin R.H. Mechanisms of nondisjunction in human spermatogenesis // Cytogenet. Genome Res. 2005. Vol. 111. P. 245–249.

*Примечание.* Легкая олигоспермия — 10–20 млн сперматозоидов/мл; умеренная — менее 1–10 млн/мл; тяжелая — менее 1 млн/мл. В каждой группе исследовались 10 мужчин. FISH выполнялась для хромосом 13, 21, X- и Y-хромосом.

### Анеуплоидия сперматозоидов и рак

При использовании технологии FISH были оценены анеуплоидии по хромосомам 13, 21, X- и Y-хромосомам до, а также на 6-й, 12-й или 18–24-й месяца после начала химиотерапии у мужчин с раком яичек или ходжкинской лимфомой. После их частота сравнивалась с сопоставимым по возрасту контролем. Через 6 мес у всех больных раком было выявлено существенное увеличение

частоты ХУ-дисомий и нуллисомии по хромосомам 13 и 21. Частота анеуплоидий снижалась до уровня перед началом лечения в основном через 18 мес после начала терапии, однако в некоторых хромосомах сохранялась до 24 мес. Как отметили Темпест (*Tempest*) и соавт.<sup>10</sup>, важно, чтобы эти мужчины были осведомлены о потенциально повышенном риске анеуплоидии плода в результате использования криоконсервированной до химиотерапии спермы и о необходимости избегать зачатия в течение 2 лет после начала лечения.

### Хромосомные микроделеции и дупликации

Гистероскопическое наблюдение за эмбрионом человека при замершей беременности до кюретажа матки показало, что в большинстве случаев эмбрионы с грубыми аномалиями были анеуплоидными. При этом незначительное число эмбрионов были эуплоидными, что повышало возможность присутствия летальных хромосомных микроделеций или дупликаций, не определяемых при кариотипировании<sup>11,12</sup>. СГГ позволяет провести одномоментную оценку всех хромосом и дает возможность выявления субмикроскопических копий количественных вариаций. Иванка (*Ivanka*) и соавт.<sup>13</sup> исследовали весь геном незрелых половых клеток, обнаруженных в эякуляте шести мужчин с идиопатической азооспермией и нормальным кариотипом, с применением СГГ на микрочипах. Вариации числа копий были обнаружены в ДНК сперматозоидов всех анализируемых пациентов. Большинство из них представляли aberrацию Y-хромосомы, которая отмечалась у пяти из шести пациентов (83,8%). Кроме микродисбаланса Y-хромосомы, в аутосомах также были обнаружены повреждения некоторых локусов. Стоуффс (*Stouffs*) и соавт.<sup>14</sup> использовали СГГ на микрочипах для изучения группы мужчин с необструктивной азооспермией, исследуя сперматозоиды, полученные путем биопсии яичка, при отсутствии микроделеции Y-хромосомы и сравнивали их с группой мужчин с нормальным сперматогенезом. Только гены, присутствие которых в ткани яичка было подтверждено ПЦР и которые отсутствовали в контрольных образцах, были признаны значимыми. Было идентифицировано 10 участков делеции или дупликации. Механизм, посредством которого эти генетические изменения приводят к потерям эмбриона, планируется уточнить в дальнейших исследованиях.

### Влияние экзогенных токсинов на хромосомы

Широкое многообразие получаемых из окружающей среды токсинов, таких как пестициды, металлы и вещества, загрязняющие воздух, способны нарушать сперматогенез<sup>15,16</sup>. К примеру, Марчетти (*Marchetti*) и соавт.<sup>17</sup> изучали, может ли профессиональный контакт с бензолом привести к повышенному риску появления структурных хромосомных аномалий в сперматозоидах. Для измерения частоты появления сперматозоидов, несущих частичные хромосомные дупликации, делеции и разрывы, использовалась методика FISH. Исследование проводилось в провинции Тяньцзин, Китай, при участии 30 мужчин, подвергавшихся воздействию бензола, и 11 рабочих, не имевших с ним контакт. Мужчины, которые подвергались воздействию бензола, были разделены на категории с низкой, средней и высокой степенью воздействия. Частота хромосомных разрывов была значимо выше в группе с высокой степенью воздействия бензола, что послужило причиной возникновения бесплодия, спонтанных абортов, а также врожденных пороков развития у их детей.

## ЭПИГЕНЕТИКА: РОЛЬ АНОМАЛЬНЫХ ДНК-МЕТИЛИРОВАННЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ

Растущий объем данных свидетельствует о важности эпигенетической структуры ДНК сперматозоидов. При нормальном сперматогенезе большинство ядерных гистонов заменяется протаминами 1 и 2 (P1, P2), что приводит к высокой компактности ядерных структур, содержащих P1 и P2 в приблизительном соотношении 1:1. Нарушение соотношения P1/P2 связано со снижением концентрации сперматозоидов, нарушением их морфологии, повышением фрагментации их ДНК и снижением вероятности оплодотворения и имплантации<sup>18</sup>.

Регуляция метилирования ДНК является важным механизмом нормального функционирования половых клеток и развития эмбриона<sup>19</sup>. Обычно происходит метилирование цитозинового остатка цитозин-фосфат-гуанинового динуклеотида (CpG), который регулирует транскрипцию гена в специфических местах промоторных участков. В то время как гипометилирование облегчает активацию генов путем увеличения доступности ДНК-полимеразы, гиперметилирование блокирует этот доступ и подавляет экспрессию генов. Несмотря на то что яйцеклетки обладают способностью корректировать некоторые метилированные дефекты сперматозоидов, в основном все зависит от качества яйцеклетки, а также степени метилирования, которую принято считать ненормальной.

Приблизительно 5% ДНК сперматозоидов остаются ограниченными гистонами промоторов генов развития, микроРНК генов и импринтинговых локусов<sup>20</sup>. Вредоносное влияние выраженных дефектов ДНК-метилирования сперматозоидов на эмбриогенез было продемонстрировано на самцах мышей и крыс, у которых проводилось лечение ингибитором метилирования 5-аза-20-дезоксцитидином. В результате отмечалось глобальное снижение уровня ДНК-метилирования сперматозоидов, уменьшение вероятности оплодотворения и повышение доимплантационных потерь. Основываясь на этом, Эстон (Aston) и соавт.<sup>21</sup> высказали предположение, что нарушение развития эмбриона у женщины при отсутствии установленных причин у матери может быть вторичным и возникает в результате воздействия на сперматозоиды патологических эпигенетических факторов. Они использовали матрицу ДНК-метилированных образцов для изучения расширенного геномного статуса ДНК-метилированных сперматозоидов более чем на 27 000 CpG-участках у 13 мужчин, у которых наблюдалось нарушение развития эмбриона после ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) (IntraCytoplasmic Sperm Injection — ICSI), у 15 мужчин, чьи сперматозоиды имели ненормально высокое или низкое соотношение P1/P2, и у 15 представителей контрольной группы с нормальными сперматозоидами. Изменение профиля метилирования было определено у трех из 28 пациентов и ни у одного представителя контрольной группы.

Важность воздействия факторов внешней среды на генетический импринтинг у эмбриона, опосредованное через мужской организм, было продемонстрировано Адамом Уоткинсом (Watkins Adam) и соавт. В 2013 г. на 46-м ежегодном конгрессе Европейского общества по изучению репродукции они доложили, что потомство мышей, после того как самцы получали корм с низким содержанием белка, имело большую, чем в норме, массу тела и нарушенную толерантность к глюкозе. При этом наблюдалось гипометилирование

в сигнальной системе, опосредуемой ионами кальция, и локусах апоптоического пути в сперматозоидах. В матках самок, спаривавшихся с этими животными, также было выявлено снижение экспрессии простагландинов и генов липоксигеназы. Кроме того, наблюдалось снижение уровней цитокинов и глюкозы. Можно предположить, что эти признаки были результатом непосредственного воздействия на матку сперматозоидов или компонентов семенной жидкости.

### **РНК сперматозоидов**

До недавнего времени выявление РНК в сперматозоидах связывали либо с деградацией остатков после экспульсии резидуального тельца при сперматогенезе, либо с контаминацией препарата неполовыми клетками, а сперма считалась транскрипционно инертной. Однако недавние данные показали, что сперма сохраняет специфическую кодированную и некодированную РНК. Именно поэтому было выдвинуто предположение о потенциальной роли РНК, которую она играет после оплодотворения. Сэндлер (*Sandler*) и соавт.<sup>22</sup> недавно представили доказательства, что РНК, полученная из сперматозоидов, может играть важную роль в развитии зародыша сразу после оплодотворения. Популяция РНК, полученной из сперматозоидов, сложна и включает гРНК, мРНК, а также большую и малую некодирующую РНК (miРНК и riРНК), которые могут обладать функциональным потенциалом. Следует отметить, что miR-34c имеет важное значение для раннего развития эмбриона, ее наличие необходимо для первого клеточного деления. Некоторые виды некодирующей РНК могут выступать в качестве эпигенетических модификаторов, индуцирующих модификацию гистонов и метилирование ДНК, что, возможно, играет роль в транспопуляционном эпигенетическом наследовании<sup>23</sup>.

Доказательством этого тезиса служат исследования Фаллстона (*Fullston*) и соавт.<sup>24</sup>, которые кормили самцов мышей пищей с высоким содержанием жира, что вызывало у них увеличение частоты ожирение на 21%. Как мужское, так и женское потомство F1 имело нарушение толерантности к глюкозе и ИР. Несмотря на то что их кормили нормально, эти животные также имели ожирение. Интересно, что потомство F2 также имело сходные нарушения, что позволяет предположить, что влияние окружающей среды на отцов может оказывать влияние на развитие последующего потомства. Если самцов мышей кормили пищей с высоким содержанием жира, наблюдалось глобальное снижение метилирования ДНК клеток зародыша. Кроме того, было обнаружено изменение содержания микроРНК в сперме этой группы мышей. Гены-мишени этих микроРНК, как известно, играют важную роль в развитии эмбриона и имеют метаболическую функцию. Эти исследования подтверждают тезис, согласно которому субпопуляция сперматозоидов, содержащая РНК, способна изменять геном эмбриона, и поэтому изменения в структуре эпигенетической маркировки могут привести к значительным изменениям у потомства.

### **РЕАКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА, ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ**

Оксидантный стресс развивается вследствие воздействия на сперматозоид избыточного количества активных форм кислорода, таких как перекись водорода, супероксид-анионы и гидроксильные радикалы<sup>25</sup>. Это может происходить при продукции активных форм кислорода лейкоцитами на фоне

инфекций половых путей у мужчины как в связи с утечкой электронов из митохондрий сперматозоида, так и дефицита антиоксидантов в мужском репродуктивном тракте<sup>26</sup>. **Мембрана сперматозоидов человека особенно уязвима для оксидантного стресса** из-за высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, таких как докозагексаеновая кислота, которая играет физиологическую роль в регуляции текучести мембраны сперматозоида. Она содержит шесть двойных связей в молекуле и является основным субстратом для перекисного окисления липидов, что приводит к потере подвижности сперматозоидов и нарушает слияние мембран гамет при оплодотворении. Содержание в сперме арахидоновой и докозагексаеновой кислот широко варьирует у разных мужчин<sup>27</sup>. Активные формы кислорода также атакуют основания ДНК (особенно гуанин) и фосфодиэфирные связи, индуцируя образования остатков оснований ДНК. Этот процесс дестабилизирует структуру ДНК, что приводит к разрыву связей нитей ДНК. Главным окисленным остатком оснований является 8-гидрокси-20-дезоксигуанозин (8OHdG), который образуется в результате этого процесса. Сперма бесплодных мужчин содержит высокий уровень 8OHdG.

Сперматозоиды также особенно уязвимы к оксидантному стрессу из-за дефицита внутриклеточных антиоксидантных ферментов в связи с ограниченным объемом цитоплазмы. Именно поэтому функция спермы особенно зависит от наличия антиоксидантов, присутствующих в секрете половых путей мужчины. Жидкость придатков яичка содержит несколько антиоксидантов, включая ловушки свободных радикалов, такие как витамин С, мочевиная кислота, таурин, а также оксидантные ферменты — супероксиддисмутазу и специфические формы глутатионпероксидазы. Экспериментальное удаление этого фермента у самцов мышей приводит к увеличению частоты спонтанных аборт и врожденных дефектов у самок дикого типа при спаривании с такими партнерами.

ДНК в ядре сперматозоида более уязвима для атаки, чем клеточные механизмы регуляции подвижности сперматозоида или слияния сперматозоида и яйцеклетки. Следовательно, это возможно, например, при курении отца, при котором происходит окислительное повреждение ДНК, но сперматозоид сохраняет способность к оплодотворению яйцеклетки<sup>28</sup>. Даже несмотря на то что яйцеклетка может выявить повреждение ДНК в хроматине сперматозоида и исправить их после оплодотворения, эта способность сильно различается между различными ооцитами и зависит от возраста матери<sup>29</sup>.

Хендрикс (*Hendricks*) и Хансен (*Hansen*)<sup>30</sup> провели экспериментальное исследование на крупном рогатом скоте и показали, что оксидантное повреждение эякулированной спермы приводит к образованию зародышей со сниженной способностью к развитию. Обработка спермы быка с использованием менадиона или терт-бутилгидропероксида для индукции оксидантного стресса снижает долю ооцитов, которые подвергаются делению, и тех, которые развиваются до стадии бластоцисты к 8-му дню после инсеминации. Барруел (*Burrue*) и соавт.<sup>31</sup> исследовали механизм того, как оксидантное повреждение спермы макак-резус, вызванное активными формами кислорода в условиях *in vitro*, нарушает развитие эмбриона после ИКСИ ооцитов. Сперматозоиды макак-резус обрабатывали 1 мМ ксантина и 0,1 ЕД/мл ксантинооксидазы для оксидантного повреждения, а затем оценивали их жизнеспособность, подвижность и выраженность перекисного окисления липидов в сперме. Подвижные сперматозоиды после обработки активными формами кислорода и сперма-

тозоиды контрольной группы использовалась для ИКСИ ооцитов на стадии метафазы II. Рост эмбриона оценивался на 3-й день культивирования на стадии восьми клеток. ИКСИ ооцитов с подвижными сперматозоидами приводило к сходной частоте оплодотворения и дробления с контрольной группой. Однако развитие до 4- и 8-клеточной стадии происходило значительно медленнее у эмбрионов, полученных при оплодотворении спермой, подвергавшейся воздействию активных форм кислорода. Изменения в количестве транскриптов в этой сперме наблюдались уже с двухклеточной стадии.

Клинический опыт ЭКО у человека подтверждает данные этих экспериментов. Систематический обзор 28 исследований, оценивающий повреждение ДНК сперматозоидов и развитие эмбриона после ЭКО и ИКСИ, показал аналогичную связь в половине исследований<sup>32,33</sup>. Подобная гетерогенность также может быть отражением степени повреждения ДНК сперматозоидов и расположения ДНК-аддуктов в геноме сперматозоида (табл. 34.2). Кроме того, как отмечалось ранее, степень восстановления ДНК спермы ооцитом после оплодотворения у различных женщин может отличаться.

Таблица 34.2

### Сравнение индекса фрагментации ДНК спермы и исходов ЭКО/ИКСИ

ИФД	<9%	9-27%	>27%
Доля оплодотворения эмбриона, %	80 ± 14	78 ± 17	80 ± 18
Доля качественных эмбрионов, %	52 (11 из 21)	52 (23 из /44)	48 (10 из 21)
Частота аборт (ИКСИ), %	9 (1 из 11)	13 (3 из 23)	40 (4 из 10)
Частота аборт (ЭКО), %	9 (2 из 23)	8 (3 из 36)	17 (2 из 12)

*Источник:* адаптировано из Lin M.H., Kuo-Kuang L.R., Li S.H. et al. Sperm chromatin structure parameters are not related to fertilization rates, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, but might be related to spontaneous abortion rates // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. P. 352–359.

*Примечание.* ИФД — индекс фрагментации ДНК, отражающий долю (%) сперматозоидов с патологической структурой хромосом.

### Причины повышения образования активных форм кислорода

Согласно одним данным, повреждение ДНК было связано с химио- и лучевой терапией, курением, варикоцеле, гипертермией и возрастом мужчины<sup>34</sup>. Было показано, что нарушение подвижности и морфологии сперматозоидов у курильщиков коррелирует с уровнем котинина в сыворотке крови как маркера поступления никотина<sup>35</sup>. Как упоминалось ранее, семенная жидкость содержит несколько антиоксидантов, которые играют роль защиты против оксидантного повреждения сперматозоидов. К сожалению, уровень эндогенных антиоксидантов у курильщиков снижен. Уровень витамина С в семенной жидкости в этой группе мужчин также ниже. Кроме того, он снижен при дефиците поступления витамина С в пищу, но может повыситься после коррекции питания<sup>36,37</sup>. Повышенный уровень активных форм кислорода и повреждение ДНК спермы также могут отмечаться у мужчин с варикоцеле<sup>38</sup>. После устранения варикоцеле хирургическим путем отмечается снижение количества фрагментов ДНК в сперматозоидах<sup>39</sup>. Наличие варикоцеле у мужчин

с олигоспермией зачастую сочетается со снижением антиоксидантных свойств семенной жидкости.

### **Антиоксидантные витамины в лечении оксидантного повреждения ДНК сперматозоидов**

Были выполнены два метаанализа в отношении использования антиоксидантных витаминов для коррекции фрагментации ДНК, возникшей на фоне оксидантного стресса. В одном из метаанализов для дальнейшего анализа были выбраны 20 из 65 опубликованных исследований, 11 из них были плацебо-контролируемыми. В целом в 19 из 20 исследований показано значительное снижение активности оксидантного стресса или повреждения ДНК после приема внутрь антиоксидантных препаратов. Подвижность сперматозоидов увеличилась в 10 из 16 исследований. Влияния антиоксидантов на морфологию сперматозоидов выявлено не было, и только в трех исследованиях описано положительное влияние на концентрацию сперматозоидов. В 10 исследованиях была описана частота оплодотворения или наступления беременности, причем в шести отмечается значительное увеличение этого показателя<sup>40</sup>.

Второй метаанализ включал 34 исследования с участием 2876 пар<sup>41</sup>. В трех из них была приведена частота рождения живого ребенка. В парах, где мужчина получал антиоксиданты внутрь, наблюдалось значительное увеличение частоты рождения живого ребенка (суммарное ОШ — 4,85; 95% ДИ — 1,92–12,24;  $p=0,0008$ ) в сравнении с контрольной группой. Однако этот результат основывается только на 20 рожденных живыми детях у 214 пар в трех маленьких исследованиях. Ни одно из исследований не предоставило информации о побочных эффектах терапии с использованием антиоксидантов. Понятно, что для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с адекватным дизайном.

### **Влияние возраста отца на сперматозоиды**

В то время как с увеличением возраста отца описано небольшое увеличение частоты дисомий половых хромосом в сперматозоидах<sup>42</sup>, влияние возраста на возникновение ауtosомных анеуплоидий не доказано (табл. 34.3)<sup>7,42</sup>. Напротив, имеются данные, что с увеличением возраста мужчины происходит значительный рост распространенности таких синдромов, как ахондроплазия и синдром Аперта, связанных с единичными базовыми мутациями из-за непрерывных репликаций мужских стволовых клеток после полового созревания. Возраст отца коррелирует с увеличением количества повреждений ДНК в сперме доноров и у мужчин в бесплодной паре<sup>43,44</sup> (табл. 34.4), что приводит к генетическим мутациям эмбриона с последующим прерыванием беременности. Слама (*Slama*) и соавт.<sup>45</sup> провели проспективное исследование с участием 5121 женщины, которая была опрошена на сроке беременности менее 13 нед, а затем их наблюдали до родоразрешения. Риск спонтанного прерывания беременности на сроке 6–20 нед учитывался с поправкой на возраст. Скорректированное отношение риска спонтанного аборта, связанного с возрастом отца 35 лет и более, в сравнении с возрастом менее 35 лет, составило 1,27 (95% ДИ — 1,00–1,61). Среди женщин в возрасте менее 30 лет отношение риска спонтанного аборта при сочетании с возрастом отца 35 лет и старше составило 1,56 для спонтанных абортов в I триместре и 0,87 — для прерывания беременности в начале II триместра.

Таблица 34.3

## Соотношение возраста с фактором риска анеуплоидии спермы

Возраст, годы (n)	Анеуплоидия*	Диплоидия
20–29 (19)	65 ± 24	18 ± 18
30–39 (20)	58 ± 27	14 ± 10
40–49 (16)	50 ± 19	8 ± 5
50–59 (17)	47 ± 14	11 ± 5
60–80 (16)	58 ± 22	13 ± 12

**Источник:** адаптировано из Wyrobek A.J., Eskenazi B., Young S. et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploides in sperm // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 9601–9606.

\* 10 000 сперматозоидов были исследованы методом FISH для хромосомы 21, X- и Y-хромосом у каждого мужчины.

Таблица 34.4

## Влияние возраста мужчины на повреждение ДНК спермы

Возраст, годы	Количество	ИФД (среднее ± СО)
20–29	19	12,9 ± 7,7
30–39	20	16,3 ± 9,6
40–49	16	23,2 ± 14,9
50–59	17	35,4 ± 18,6
60–80	16	49,6 ± 17,3

**Источник:** адаптировано из Wyrobek A.J., Eskenazi B., Young S. et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploides in sperm // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 9601–9606.

**Примечание.** ИФД — индекс фрагментации ДНК, который определяется при проточной цитометрии и используется для оценки структуры хромосом сперматозоидов. ИФД — отношение красных флюоресцирующих сперматозоидов (признак повреждения ДНК) к общему числу сперматозоидов (красные + зеленые), что отражает долю (%) сперматозоидов с патологической структурой хроматина.

## АНТИСПЕРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА, ХЛАМИДИИ И НАРУШЕНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНА

Обнаружена взаимосвязь между наличием антиспермальных антител у мужчин без клинических симптомов и женщин с отсутствием хламидийной инфекции в анамнезе и наличием иммунитета к белку теплового шока (hsp60), принадлежащего *S. trachomatis* и имеющего молекулярную массу 60 кДа. Растворимая форма hsp60 обнаруживалась в семенной жидкости, и этот признак коррелировал с наличием антихламидийных антител у этого человека. Эти циркулирующие антитела вступают в реакцию со специфической областью hsp60, которая является консервативным эпитопом белка тепло-

вого шока и на 50% гомологична эпителию сперматозоидов человека. Уиткин (*Witkin*) высказал предположение, согласно которому hsp60 экспрессируется на эпителиальных клетках децидуальной оболочки человека, что приводит к реактивации hsp60 — сенсibilизированных лимфоцитов и вызывает иммунное отторжение эмбриона<sup>46</sup>.

## СЕМЕННАЯ ЖИДКОСТЬ КАК ИММУННЫЙ МОДУЛЯТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РАЗВИТИЮ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ

Накопленные данные позволили понять комплексную роль семенной жидкости, не считая ее функции в качестве транспортной среды для сперматозоидов. Она содержит факторы, способствующие имплантации эмбриона в эндометрий путем стимуляции иммунной системы женщины, регуляции разрастания трофобластической оболочки и раннего развития плаценты. Кроме того, в семенной жидкости в высокой концентрации содержатся ТФР- $\beta$ <sup>47</sup> и ПГЕ<sup>48</sup>. Семенная жидкость содержит 19-гидроксиПГЕ, которые не обнаруживаются в других секретах человека, а концентрация ПГЕ в семенной жидкости человека на протяжении длительного времени значительно выше, чем в других жидкостях организма. Другие факторы семенной жидкости, которые могут изменять функционирование иммунной системы женщины, включают простасомы<sup>49</sup>, полимины<sup>50</sup>, цитокины<sup>51</sup>, растворимые Fc-гамма-рецепторы<sup>52</sup>, связанный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A)<sup>53</sup>, VEGF<sup>54</sup> и HLA-G<sup>55</sup>.

Простасомы семенной жидкости — маленькие пузырьки, покрытые мембраной, которые продуцируются эпителиальными клетками простаты человека. Таразона (*Tarazona*) и соавт.<sup>56</sup> с помощью проточной цитометрии показали, что простасомы экспрессируют высокий уровень CD48, лиганда NK, активирующего рецепторы CD244, и могут модулировать цитотоксичность NK-клеток или снижать секрецию цитокинов. Другие лиганды для рецепторов NK-клеток на простасомах не экспрессировались. Добавление простасом из эякулята мужчин с нормальной семенной жидкостью к NK-клеткам, полученным из периферической крови здоровых доноров, приводит к дозозависимому снижению экспрессии CD244<sup>+</sup>.

Содержание ТФР- $\beta$  в семенной жидкости приблизительно в 5 раз выше, чем в сыворотке крови, и аналогично уровню в молозиве<sup>57</sup>. Простата считается основным местом накопления ТФР- $\beta$  у мужчин, в отличие от грызунов, у которых основным его источником являются семенные пузырьки. Робертсон (*Robertson*) и соавт.<sup>58</sup> показали, что потери плода и аномалии его развития встречаются чаще, когда преимплантационный эмбрион переносится реципиенту после псевдобеременности, индуцированной у мышей с нарушением функции семенных пузырьков (без воздействия ТФР- $\beta$  семенной жидкости), в сравнении с особями с нормальной функцией семенных пузырьков.

Гутше (*Gutsche*) и соавт.<sup>59</sup> исследовали экспрессию мРНК цитокинов в эндометрии и стромальных клетках *in vitro*. Они выявили наличие дозозависимой стимуляции мРНК ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактора, ингибирующего лейкемию, при воздействии семенной жидкости. Воздействие спермы в условиях *in vivo* также индуцирует высвобождение нейтрофилов в поверхностных слоях эпителия цервикального канала. Шарки (*Sharkey*) и соавт.<sup>60</sup> исследовали изменения в популяции лейкоцитов и цитокинов в шейке матки после полового акта.

Биоптаты ткани шейки матки были получены у одного и того же человека во время перiovуляторного периода за 48 ч до и через 12 ч после незащищенного полового контакта, вагинального контакта с использованием презерватива или при отсутствии полового контакта. Значительное увеличение уровня CD45<sup>+</sup>-клеток, состоящих из CD14<sup>+</sup>-макрофагов и CD1a<sup>+</sup>-дендритных клеток, экспрессирующих CD11a и МНС II класса, наблюдалось только после воздействия спермы. С помощью количественной обратной транскриптазной ПЦР с комплементарной ДНК было выявлено повышение экспрессии мРНК КСФ2, ИЛ-6, ИЛ-1A и ИЛ-8. Когда мРНК биоптата цервикальной ткани подвергалась обратной транскрипции в комплементарную ДНК и гибридизации на микрочипах *Affymetrix Human Gene 1.0ST*, после воздействия спермы была обнаружена активация 436 генов и подавление 277 генов! ТФР-β в семенной жидкости может играть роль медиатора этого процесса, хотя другие цитокины и хемокины спермы, такие как ИЛ-8, CCL2 через CCL5, также могут быть вовлечены в этот процесс.

### **ВЛИЯНИЕ СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ НА РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ (T<sub>рег</sub>)**

Нормальное течение беременности требует, чтобы эмбрион был защищен от повреждения иммунной системой матери путем развития иммунологической толерантности. Не так давно Робертсон (*Robertson*) и соавт.<sup>61</sup> пересмотрели накопленные знания о том, как происходит взаимодействие семенной жидкости с приобретенным иммунитетом матери у мышей и человека, в результате которого в прединплантационный период происходит образование T<sub>рег</sub>-клеток, которые играют важную роль медиатора в развитии толерантности. T<sub>рег</sub>-клетки сталкиваются с антигенами, представляемыми специфическими классами дендритных клеток, которые дифференцируются при наличии ТФР-β, ИЛ-10, ГМ-КСФ и ИЛ-4.

Простагландин E2 в этой роли действует синергично с ТФР-β и усиливает ингибиторные способности T<sub>рег</sub>-клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> человека<sup>62</sup>.

Алювихейр (*Aluvihare*) и соавт.<sup>63</sup> на мышах показали, что количество T<sub>рег</sub>-клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> увеличивается в течение нескольких дней после спаривания. Воздействие семенной жидкости активирует и расширяет популяцию индуцибельных T<sub>рег</sub>-клеток в лимфатических узлах, дренирующих лимфу от половых органов. Затем эти T<sub>рег</sub>-клетки поступают в матку. У женщин эстроген-регулируемое увеличение клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> в кровотоке наблюдается в поздней фолликулярной фазе менструального цикла с последующим снижением в лютеиновой фазе. Эстрогены также вызывают увеличение экспрессии в матке хемокинов CCL3, CCL4 и CCL5, которые способствуют накоплению в матке T<sub>рег</sub>-клеток. Компоненты семенной жидкости облегчают распространение специфических клонов T<sub>рег</sub>-клеток, обладающих реактивностью по отношению к антигенам отца. Параллельно происходит гормонозависимое перiovуляторное распространение<sup>61</sup>.

### **ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ПЛАЗМЫ СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ НА НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЧЕЛОВЕКА**

Учитывая результаты лабораторных исследований, поддерживающих роль семенной жидкости в наступлении нормальной беременности у мышей, были проведены клинические исследования, направленные на оценку способности семенной жидкости увеличивать частоту успешного наступления беременности

при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Эти исследования дали противоречивые результаты. Беллинге (*Bellinge*) и соавт.<sup>64</sup> обнаружили, что частота имплантации эмбриона во время ЭКО и переноса эмбриона была выше у женщин, которым вводили сперму во время аспирации фолликула. Этот эффект наблюдался в подгруппе женщин с окклюзией маточных труб, что исключало возможность оплодотворения ооцитов, которые не были удалены при аспирации фолликула, *in vivo*. Впоследствии Фишелу (*Fishel*) и соавт.<sup>65</sup> не удалось выявить различий в частоте наступления беременности при введении спермы во влагалище непосредственно после извлечения ооцитов. Тремеллен (*Tremellen*) и соавт.<sup>66</sup> не наблюдали различий в частоте наступления беременности после переноса замороженного эмбриона в группе женщин, которые жили половой жизнью во время переноса, в сравнении с группой с половым воздержанием. Тем не менее доля развивающейся беременности на сроке гестации 6 нед была выше в первой группе (ОШ — 1,48;  $p=0,036$ ). В другом исследовании, в котором криоконсервированную семенную жидкость вводили во влагалище сразу после аспирации фолликула, частота клинической беременности составила 37,3% в сравнении с 25,7% в контрольной группе, в которой вводили физиологический раствор. Эти различия, тем не менее, не имели статистической достоверности<sup>67</sup>. В третьем исследовании частота имплантации эмбриона не отличалась у пар, которые имели хотя бы один половой контакт за 12 ч после переноса эмбриона<sup>68</sup>. Фридлер (*Friedler*) и соавт.<sup>69</sup> провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 230 пар из программы ЭКО, которым в свод влагалища сразу после аспирации фолликула вводили 500 мкл свежей семенной жидкости. Количество ооцитов и эмбрионов на стадии дробления между группами было сопоставимо. Несмотря на то что показатели имплантации были выше в группе с введением семенной жидкости в сравнении с контрольной группой (21,4 в сравнении с 16,9%), как и частота развивающейся беременности (32 в сравнении с 22,2%), эти различия были статистически незначимы. Исследования, в которых семенную жидкость вводили во влагалище при внутриматочной инсеминации с отмытыми сперматозоидами, не показали различий в сравнении с контрольной группой, которой вводили физиологический раствор<sup>70</sup>. К сожалению, все эти исследования имели малые размеры выборки, и часто четкое определение клинической популяции при их проведении отсутствовало.

### ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Джаспер (*Jasper*) и соавт.<sup>71</sup> проводили забор тканей эндометрия в середине лютеиновой фазы у нерожавших женщин с бесплодием неустановленного генеза на протяжении 2 лет и у пациенток, у которых беременность не наступала, несмотря на перенос более 10 эмбрионов хорошего качества во время циклов ЭКО. Была определена экспрессия мРНК, кодирующей транскрипцию факторов Т-клеток, включая Foxp3 (ген-энхансер, который играет роль в продукции  $T_{reg}$ -клеток)<sup>72</sup>, а также TФР- $\beta_{1-3}$  и большинство цитокинов, связанных с дифференцировкой  $T_{reg}$ -клеток. Кроме того, были определены уровни цитокинов Th1-типа, таких как ИФН- $\gamma$  и ИЛ-12, и Th2-типа — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Женщины с доказанной фертильностью служили группой контроля. Все отобранные субъекты воздерживались от половой жизни с момента последней менструации до забора образца эндометрия или использовали презервативы в целях контрацепции. В группе женщин с бесплодием было

обнаружено снижение содержания мРНК, кодирующей Foxp3, на 43%, однако различий в содержании ТФР- $\beta_1$  и ТФР- $\beta_2$  между женщинами с бесплодием и нормальной фертильностью выявлено не было. Несмотря на то что содержание мРНК ТФР- $\beta_3$  было снижено, этот эффект не достиг статистической значимости. Экспрессия цитокинов Th1- и Th2-типов имела сходные значения между группами. Снижение содержания Foxp3 в эндометрии свидетельствовало о том, что возможное уменьшение популяции  $T_{per}$ -клеток в эндометрии этих женщин играет роль в нарушении имплантации эмбриона.

Сасаки (*Sasaki*) и соавт.<sup>73</sup> с помощью проточной цитометрии провели подсчет количества регуляторных Т-клеток CD4<sup>+</sup>CD25-«яркие» в периферической крови и децидуальной оболочке женщин, которым проводилось искусственное прерывание беременности, в сравнении с пациентками со спонтанными абортми. Количество  $T_{per}$ -клеток у последних было значительно ниже. Янг (*Yang*) и соавт.<sup>74</sup> сравнили данные 34 здоровых женщин, которым проводилось искусственное прерывание беременности, с 25 женщинами, у которых в анамнезе было в среднем  $4,04 \pm 1,24$  следующих друг за другом спонтанных аборта неясной этиологии. Проводилось определение содержания Т-клеток CD4<sup>+</sup>CD25-«яркие». Популяция этих  $T_{per}$ -клеток в децидуальной оболочке была значительно ниже при наличии в анамнезе рецидивирующих потерь беременности.

Шумахер (*Schumacher*) и соавт.<sup>75</sup> показали, что в тканях, содержащих децидуальную оболочку и плаценту женщин со спонтанными абортми, отмечалось значительное снижение уровней мРНК ХГЧ и протеинов наряду с уменьшением уровней Foxp3, нейтропилина-1, ИЛ-10 и ТФР- $\beta$  при сравнении со здоровыми беременными. С помощью анализа миграционной активности *in vitro* они показали, что  $T_{per}$ -клетки привлекались трофобластом и клетками хориокарциномы, продуцирующими ХГЧ.  $T_{per}$ -клетки, выделенные из периферической крови беременных (30 нед гестации) и небеременных после воздействия ХГЧ, экспрессировали рецепторы ЛГ/ХГЧ на своей поверхности. Учитывая, что в сыворотке крови при спонтанных абортми выявляются аномально низкие концентрации ХГЧ, возникает вопрос: является ли снижение  $T_{per}$ -клеток, наблюдаемое Сасаки и соавт.<sup>73</sup>, у женщин с предшествующими потерями беременности, причиной потери беременности или все же следствием?

Роберсон (*Roberson*)<sup>61</sup> привел данные об изменениях способности семенной жидкости, полученной от различных мужчин, индуцировать цитокиновый ответ в цервикальных клетках, который, судя по всему, коррелирует с содержанием ТФР- $\beta$ , а также других сигнальных факторов. В настоящий момент остается нерешенным вопрос: характерно ли снижение концентраций ТФР- $\beta$  и простагландинов Е, которые участвуют в выработке  $T_{per}$ -клеток, в семенной жидкости для мужчин, чьи партнерши имеют в анамнезе рецидивирующие потери беременности на фоне снижения количества  $T_{per}$ -клеток?

## HLA-G СЕМЕННОЙ ЖИДКОСТИ И ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С помощью вестерн-блоттинга в образцах семенной жидкости человека были обнаружены неклассические антигены лейкоцитов человека HLA-G. С помощью иммуногистохимического анализа в нормальном яичке и тканях придатка яичка была определена экспрессия HLA-G, чего, однако, не наблюдалось в семенных пузырьках<sup>55</sup>. Растворимые HLA-G в семенной жидкости индуцируют формирование толерогенного фенотипа в DCs76 и могут

оказывать иммуномодулирующее влияние на НК-клетки и способствовать индукции регуляторных Т-клеток<sup>77</sup>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin R.H. Cytogenetic determinants of male infertility // *Hum. Reprod. Update*. 2008. Vol. 14. P. 379–390.
2. Rudak E., Jacobs P., Yanagimachi R. Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa // *Nature*. 1978. Vol. 274. P. 911–913.
3. Martin R.H., Balkan W., Burns K. et al. The chromosome constitution of 1000 human spermatozoa // *Hum. Genet.* 1983. Vol. 63. P. 305–309.
4. Martin R., Spriggs E., Rudemaker A. Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidy and diploidy frequencies in 225,846 sperm from 10 normal men // *Biol. Reprod.* 1996. Vol. 54. P. 394–398.
5. Sun F., Ko E., Martin R.H. Is there a relationship between sperm chromatin abnormalities and sperm morphology? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006. Vol. 4. P. 1.
6. Templado C., Lroz L., Estop A. New insights on the origin and relevance of aneuploidy in human spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Vol. 16. P. 634–643.
7. Bronson R.A., Bronson S.K., Oula L.D. Ability of abnormally-shaped human spermatozoa to adhere to and penetrate zona-free hamster eggs: Correlation with sperm morphology and post-incubation motility // *J. Androl.* 2007. Vol. 28. P. 698–705.
8. Rademaker A.W., Greene C. et al. A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate, and severe oligozoospermia // *Biol. Reprod.* 2003. Vol. 69. P. 535–539.
9. Martin R.H. Mechanisms of nondisjunction in human spermatogenesis // *Cytogenet. Genome Res.* 2005. Vol. 111. P. 245–249.
10. Tempest H.G., Ko E., Chan P. et al. Sperm aneuploidy frequencies analyzed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. P. 251–258.
11. Philipp T., Philipp K., Reiner A. et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 1724–1732.
12. Rajcan-Separovic Q.Y., Tyson C. et al. Genomic changes detected by array CGH in human embryos with developmental defects // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16. P. 125–134.
13. Ivanka D., Vera D., Desislava N. et al. Array comparative genomic hybridization (CGH) analysis of sperm DNA to detect copy number variations in infertile men with idiopathic azoospermia // *J. Clin. Med. Res.* 2010. Vol. 2. P. 42–48.
14. Stouffs K., Vandermaelen D., Massart A. et al. Array comparative genomic hybridization in male infertility // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 921–929.
15. Delbes G., Hales B.F., Robaire B. Toxicants and human sperm chromatin integrity // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 16. P. 14–22.
16. Rubes J., Selevan S.G., Evenson D.P. et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 2776–2783.
17. Marchetti E., Eskenazi B., Weldon R.H. et al. Occupational exposure to benzene and chromosome structure aberrations in the sperm of Chinese men // *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120. P. 229–234.
18. Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins // *Genome Res.* 2007. Vol. 8. P. 227–235.
19. Jenkins T.G., Carrell D.T. The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo // *Reproduction*. 2012. Vol. 143. P. 727–734.
20. Hammoud S.S., Nix D.A., Zhang H. et al. Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development // *Nature*. 2009. Vol. 460. P. 473–478.

21. Aston K.I., Punj V., Liu L. et al. Sperm deoxyribonucleic acid methylation is altered in some men with abnormal chromatin packaging or poor in vitro fertilization embryogenesis // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 285–292.
22. Sandler E., Johnson G.D., Mao S. et al. Stability, delivery and functions of human sperm RNAs at fertilization // *Nucleic Acid Res.* 2013. Vol. 41. P. 4104–4117.
23. Jodar M., Selvaraju S., Sandler E. et al. The presence, role and clinical use of spermatozoal RNAs // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. P. 604–624.
24. Fullston T., Ohlsson Teague E.M. et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content // *FASEB J.* 2013. Vol. 27. P. 4226–4243.
25. Aitkin R.J., Bronson R., Smith T.B. et al. The source and significance of DNA damage in human spermatozoa: A commentary on diagnostic strategies and straw men fallacies // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Vol. 19. P. 475–485.
26. Aitken R.J., De Iuliis G. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa // *Mol. Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16. P. 3–13.
27. Ollero M., Powers R.D., Alvarez J.G. Variation of docosahexaenoic acid content in subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: Implications for sperm lipoperoxidative damage // *Mol. Reprod. Dev.* 2009. Vol. 55. P. 326–334.
28. Aitkin R.J., Gosdon E., Harkiss D. et al. Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa // *Biol. Reprod.* 1998. Vol. 59. P. 1037–1046.
29. Menezo Y., Dale B., Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: A review // *Zygote.* 2010. Vol. 18. P. 357–365.
30. Hendricks K.E.M., Hansen P.J. Consequences for the bovine embryo of being derived from a spermatozoon subjected to oxidative stress // *Aust. Vet. J.* 2010. Vol. 88. P. 307–310.
31. Burruel V., Klooster K.L., Chitwood J. et al. Oxidative damage to rhesus macaque spermatozoa results in mitotic arrest and transcript abundance changes in early embryos // *Biol. Reprod.* 2013. Vol. 89. P. 72.
32. Zini A., Jamal W., Cowan L., Al-Hathal N. Is sperm DNA damage associated with IVF embryo quality? A Systematic review // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011. Vol. 28. P. 391–397.
33. Lin M.H., Kuo-Kuang L.R., Li S.H. et al. Sperm chromatin structure parameters are not related to fertilization rates, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, but might be related to spontaneous abortion rates // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. P. 352–359.
34. Aitken R.J., Baker M.A. Causes and consequences of apoptosis in spermatozoa; contributions to infertility and impacts on development // *Int. J. Dev. Biol.* 2013. Vol. 57. P. 265–272.
35. Zenzes M.T. Smoking and reproduction: Gene damage to human gametes and embryos // *Hum. Reprod. Update.* 2000. Vol. 6. P. 122–131.
36. Fraga C.R., Motchnik P.A., Shigenaga M.K. et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1991. Vol. 88. P. 11 003–11 006.
37. Fraga C.G., Motchnik P.A., Wyrobek A.J. et al. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA // *Mutat. Res.* 1996. Vol. 351. P. 199–203.
38. Zini A., Dohie G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96. P. 1283–1297.
39. Werthman P., Wixon R., Kasperson B.S. et al. Significant decrease in sperm deoxyribonucleic acid fragmentation after varicocelectomy // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. P. 1800–1804.
40. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: Fact or fiction? // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. P. 371–384.
41. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 1. CD007411.

42. Sartorius G.A., Nieschlag E. Paternal age and reproduction // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Vol. 16. P. 65–79.
43. Wyrobek A.J., Eskenazi B., Young S. et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploides in sperm // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 9601–9606.
44. Dus M., Al-Hathal N., Sun-Gabriel M. et al. High prevalence of isolated sperm DNA damage in infertile men with advanced paternal age // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30. P. 843–848.
45. Slama R., Bouyer J., Windham G. et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 161. P. 816–823.
46. Witkin S.S., Askienazy-Elbhar M. et al. Circulating antibodies to a conserved epitope of the *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein (hsp60) in infertile couples and its relationship to antibodies to *C. trachomatis* surface antigens and the *Escherichia coli* and human HSP60 // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 1175–1179.
47. Robertson S.A., Ingman W.V., O'Leary S. et al. Transforming growth factor beta — a mediator of immune deviation in seminal plasma // *J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 57. P. 109–128.
48. Kelly R.W. Prostaglandins in primate semen: Biasing the immune system to benefit spermatozoa and virus? // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1997. Vol. 57. P. 113–118.
49. Burden H.P., Holmes C.B.H., Persad R. et al. Prostatomes: their effects on human male reproduction and fertility // *Hum. Reprod. Update*. 2006. Vol. 12. P. 283–292.
50. Shohat B., Maayan R., Singer M. et al. Immunosuppressive activity and polyamine levels of seminal plasma in azo-ospermic, oligospermic, and normospermic men // *Arch. Androl.* 1990. Vol. 24. P. 41–50.
51. Maegawa M., Kanada M., Irahara M. et al. A repertoire of cytokines in human seminal plasma // *J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 54. P. 33–42.
52. Thaler C.J., McConnache C.R., McIntyre J. Inhibition of IgG-Fc-mediated cytotoxicity by seminal plasma IgG-Fc receptor antigens // *Fertil. Steril.* 1992. Vol. 143. P. 1937–1942.
53. Bischof P., Martin-du-pan R., Lauber K. et al. Human seminal plasma contains a protein that shares physicochemical, immunological and immunosuppressive properties with pregnancy-associated plasma protein-A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol. 56. P. 359–362.
54. Obermair A., Obruca A., Pohl M. Vascular endothelial growth factor and its receptors in male fertility // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. P. 269–275.
55. Larsen M.H., Bzorek M., Pass M.B. et al. Human leukocyte antigen-G in the male reproductive system and in seminal plasma // *Mol. Hum. Reprod.* 2011. Vol. 17. P. 727–738.
56. Tarazona R., Delgado E., Guarnizo M.C. et al. Human prostatomes express CD48 and interfere with NK function // *Immunobiology*. 2011. Vol. 216. P. 41–46.
57. Robertson S.A. Seminal plasma and male factor signaling in the female reproductive tract // *Cell Tissue Res*. 2005. Vol. 322. P. 43–52.
58. Robertson S.A., Guerin L.R., Bromfeld J.J. et al. Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 80. P. 1036–1045.
59. Gutsche S., von Wolff M., Strowitzki T. et al. Seminal plasma induces mRNA expression of IL-10, IL-6, and LIF in endometrial epithelial cells in vitro // *Mol. Hum. Reprod.* 2003. Vol. 9. P. 785–791.
60. Sharkey D.J., Tremellen K.P., Jasper M.J. et al. Seminal fluid induces leukocyte recruitment and cytokine and chemokine mRNA expression in the human cervix after coitus // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. P. 2445–2454.
61. Robertson S.A., Prins J.R., Sharkey D.J. et al. Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 69. P. 315–330.
62. Baratelli F., Liu Y., Zhu L. et al. Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human CD4+ T cells // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175. P. 1483–1490.

63. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus // *Nat. Immunol.* 2004. Vol. 5. P. 266–271.
64. Bellinge B.S., Copelan C.M., Thomas T.D. et al. The influence of patient insemination on the implantation rate in an in vitro fertilization and embryo transfer program // *Fertil. Steril.* 1986. Vol. 46. P. 252–256.
65. Fishel S., Webster J., Jackson P. et al. Evaluation of high vaginal insemination at oocyte recovery in patients undergoing in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 1989. Vol. 51. P. 135–138.
66. Tremellen K.P., Valbuena D., Landaera J. et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted reproduction // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 2653–2658.
67. Von Wolff M., Rosner S., Thone C. Intravaginal and intracervical application of seminal plasma in in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment cycles – a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. P. 167–172.
68. Afatoonian A., Ghandi S., Tabibnejad N. The effect of intercourse around embryo transfer on pregnancy rate in assisted reproductive technology cycles // *Int. J. Fertil. Steril.* 2009. Vol. 2. P. 169–172.
69. Friedler S., Ben-Ami L., Gidoni Y. et al. Effect of seminal plasma application to the vaginal vault in in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment cycles – a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30. P. 907–911.
70. Qasim S.M., Trias A., Karacan M. et al. Does the absence or presence of seminal fluid matter in patients undergoing ovulation induction with intrauterine insemination? // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. P. 1008–1010.
71. Jasper M.J., Tremellen K.P., Robertson S.A. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue // *Mol. Hum. Reprod.* 2006. Vol. 12. P. 301–308.
72. Samstein R.M., Josefowicz S.Z., Arvey A. et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict // *Cell.* 2012. Vol. 150. P. 29–38.
73. Sasaki Y., Sakai M., Miyazaki S. et al. Decidual and peripheral blood CD4 + CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. P. 347–353.
74. Yang H., Qiu L., Chen G. et al. Proportional change of CD4+CD25+ regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. P. 656–661.
75. Schumacher A., Brachwitz N., Sohr S. et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182. P. 5488–5497.
76. Ristich V., Liang S., Zhang W. et al. Tolerization of dendritic cells by HLA-G // *Eur. J. Immunol.* 2005. Vol. 35. P. 1133–1142.
77. Selman Z., Naji A., Zidi I. et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion in mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and induce CD4 + CD25highFOXP3+ regulatory T cells // *Stem Cells.* 2008. Vol. 26. P. 212–222.

## **ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ ВО II ТРИМЕСТРЕ: РОЛЬ СЕРКЛЯЖА И ПЕССАРИЕВ**

---

Израиль Хэндлер, Говард Дж.А. Карп

### **ВВЕДЕНИЕ**

**Истмико-цервикальной недостаточностью** считается неспособность шейки матки сохранить беременность при отсутствии схваток или родовой деятельности. Этот клинический диагноз характеризуется повторяющимся безболезненным раскрытием шейки матки и спонтанными потерями жизнеспособного плода во II триместре. Как правило, при отсутствии предрасполагающих факторов, таких как спонтанный разрыв плодных оболочек, кровотечение или инфекция, **потеря плода во II триместре** чаще происходит не из-за первичной цервикальной дисфункции или недостаточности, а имеет другую причину<sup>1</sup>. Истмико-цервикальная недостаточность впервые была описана в англоязычной литературе в 1678 г., однако даже сегодня диагноз является клиническим и окончательно устанавливается ретроспективно только после неблагоприятного акушерского исхода. **Постановка диагноза** затруднена и в большей степени **основывается исключительно на тщательном сборе анамнеза и изучении медицинских записей, а не на данных точных методов визуализации или лабораторных методов**. Судя по всему, истинная истмико-цервикальная недостаточность встречается нечасто, однако с учетом отсутствия четких диагностических критериев распространенность этого состояния неизвестна.

Цервикальный серкляж впервые был предложен Широкармом (*Shirodkar*) в 1955 г. Этот метод является **адекватным решением проблемы истинной цервикальной недостаточности**. В то же время из-за отсутствия строгих диагностических критериев показания, а также оптимальные методы и сроки для наложения серкляжа остаются неуточненными. Эта глава посвящена диагностике истмико-цервикальной недостаточности, ведению беременных с высоким риском преждевременных родов или потерь беременности во II триместре, основанным на ультразвуковом определении длины шейки матки. Рассмотрены специфические особенности серкляжа при ПНБ, роль трансцервикального и трансабдоминального серкляжа, а также оптимальные сроки и методы применения этой процедуры.

### **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**

Патофизиология истмико-цервикальной недостаточности изучена недостаточно. Развитие шейки матки происходит путем слияния и реканализации дистальных парамезонефральных (мюллеровых) протоков<sup>2</sup>. Этот про-

цесс заканчивается приблизительно на 20-й неделе гестации. Шейка матки состоит из мышечной и фиброзной соединительной тканей. Фиброзный компонент, который определяет ее устойчивость к разрыву, увеличивается пропорционально по направлению от наружного зева к телу матки. Истмико-цервикальная недостаточность может сопровождаться нарушением устойчивости к разрыву в истмико-цервикальном соединении<sup>3</sup>. Предыдущие авторы высказали предположение о недостаточности цервикального коллагена, цервикального эластина или некоторых других структурных и механических составляющих соединительной ткани шейки матки, которые противодействуют размягчению, сглаживанию и укорочению шейки матки при действии гравитационных сил на плод и амниотическую жидкость. Несмотря на то что были рассмотрены несколько теорий патофизиологии, трудность в проведении отбора образцов для биопсии из шейки матки до, во время и после срочных или преждевременных родов препятствует ее пониманию. В 1996 г. Иамс (*Iams*) и соавт.<sup>4</sup> подвергли сомнению традиционный взгляд, согласно которому шейка матки рассматривается как состоятельная или несостоятельная. Для определения длины шейки матки 2915 женщинам на сроке гестации 23 нед проводилось ТВУЗИ. Исследование показало четкую связь между длиной шейки матки и риском преждевременных родов применительно ко всему диапазону длины. Даже у женщин, у которых длина шейки матки превышает значение 10-го перцентиля, риск преждевременных родов увеличивался по мере ее уменьшения. Это позволяет предположить, что длина шейки матки является **непрямым показателем ее состоятельности и может быть рассмотрена скорее как непрерывная, а не дихотомическая переменная.**

Длина шейки матки напрямую коррелирует с продолжительностью беременности: **чем короче шейка, тем выше вероятность преждевременных родов.** Однако шейка матки во время беременности является динамической структурой, иногда ее укорочение возникает без проявления взаимосвязи с сокращениями матки. Иамс (*Iams*) и соавт.<sup>4</sup> предложили модель континуума податливости (состоятельности) шейки матки, аналогичную натуральной биологической вариации среди других физических признаков, таких как рост и масса тела. В этой модели податливость шейки матки и ее длина у женщин варьируют, и эти качественные признаки являются лишь некоторыми из функциональных составляющих матки, которые влияют на срок начала родов. Изменения длины шейки матки во II триместре в акушерской популяции можно отобразить в виде колоколообразной кривой. Широкий диапазон нормальной длины шейки матки (от 10-го до 90-го перцентиля, что соответствует 25–45 мм) отчасти связан с биологическими особенностями, но также может быть и результатом преждевременного сглаживания шейки матки. **Несмотря на то что короткая шейка матки служит предиктором преждевременных родов, она не является диагностическим критерием цервикальной недостаточности,** и большое количество женщин, имеющих врожденно короткую шейку матки, рожают в установленный срок<sup>5–9</sup>.

## ФАКТОРЫ РИСКА В ЭТИОЛОГИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

### ВРОЖДЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Функциональные дефекты шейки матки могут возникать в результате анатомических нарушений (таких как врожденные мюллеровские аномалии),

включая дефекты образования каналов (например, маточную перегородку), нарушение процессов слияния (например, двурогую матку) и даже дугообразную матку, возникающую в результате воздействия ДЭСБ. Также они могут возникать в результате нарушения синтеза коллагена (например, при синдроме Элерса–Данло). Врожденные пороки могут объяснить семейную предрасположенность к истмико-цервикальной недостаточности. К примеру, в одном исследовании у 34 (27%) из 125 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью подобный диагноз был отмечен у родственников первой степени родства, в то же время ни у одной из 165 женщин без проявления истмико-цервикальной недостаточности при изучении семейного анамнеза данные нарушения выявлены не были.

## ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФАКТОРЫ

### Акушерская травма

Разрыв шейки матки может произойти во время родов, включая спонтанные роды, роды с наложением щипцов, вакуум-экстракцией или при кесаревом сечении. Разрыв шейки матки приводит к ее ослаблению и может способствовать развитию истмико-цервикальной недостаточности<sup>10</sup>.

### Механическое расширение

Механическое расширение шейки матки во время гинекологических манипуляций может приводить к ее ослаблению. **Предшествующее механическое расширение шейки матки является одним из ведущих факторов риска.** В проведенном метаанализе было отмечено, что повышение числа добровольных искусственных прерываний беременности сопровождается повышением риска спонтанных преждевременных родов.

### Лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Биопсия шейки матки, лазерная абляция, петлевое электрохирургическое иссечение или конизация холодным ножом могут привести к ослаблению шейки матки<sup>10,11</sup>. **Однако в большинстве случаев эти процедуры не считаются факторами риска для развития истмико-цервикальной недостаточности.**

## ДИАГНОСТИКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К сожалению, не существует достоверных тестов, позволяющих до беременности подтвердить истмико-цервикальную недостаточность у женщин, имеющих риск ее развития. В прошлом клиницисты предлагали различные способы, включающие оценку ширины цервикального канала на гистеросальпингограмме и/или при гистероскопии, легкости введения расширителей шейки матки различного диаметра (тест Гегара), усилия, которое необходимо применить для выведения катетера Фолея с раздутым баллоном через внутренний зев. Предлагались также различные методы измерения усилия, требуемого для растяжения шейки матки с использованием интрацервикального баллона, а также вагинальное исследование, основанное на еженедельной оценке размягчения и укорочения шейки матки во II триместре у женщин с высокой степенью риска развития ПНБ. **Ни один из этих методов не был валидизирован в тщательно разработанных клинических исследованиях.** Очевидным недостатком данных методик является невозможность учета влияния беременности на динамические свойства шейки матки.

С появлением ТВУЗИ и возможности измерения особенностей шейки матки, связанных с ее длиной, таких как укорочение, сглаживание и расширение с подтеканием околоплодных вод и пролапсом плодных оболочек, у клиницистов появилась возможность предсказать исход задолго до появления симптомов. В то же время до сих пор неясно, является ли укорочение шейки матки индикатором первичного поражения шейки матки. На сроке между 20-й и 28-й неделей длина шейки матки у большинства женщин составляет в среднем 35 мм, постепенно уменьшаясь до 30 мм к сроку родов. При отсутствии надежных объективных методов, позволяющих отличить истинно-цервикальную недостаточность от других причин преждевременного изменения шейки матки, разумное ведение беременности должно основываться на комбинации выявленных особенностей изменения длины шейки матки с данными анамнеза (например, наличием предыдущей безболезненной дилатации или хирургических вмешательств на шейке матки), а также данными УЗИ.

## ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СЕРКЛЯЖ

Первые упоминания о трансвагинальном серкляже относятся к 1955 г. Он был выполнен индийским акушером, доктором В. Широдкар (Shirodkar V.). Он описал 30 женщин, у которых отмечалось от 4 до 11 потерь беременности в анамнезе. Кроме того, он подчеркнул, что его изыскания ограничивались теми женщинами, у кого он смог доказать слабость внутреннего зева путем повторных изучений владалища. Многие исследователи предлагали различные вариации хирургического наложения трансвагинального серкляжа, но наиболее распространенной из них является процедура, предложенная МакДональдом (McDonald). Многообразие технических аспектов цервикального серкляжа оценивается по их способности к пролонгации беременности. Безопасность и эффективность технических составляющих могут варьировать в зависимости от показаний к проведению процедуры. Когда серкляж был описан впервые, он применялся по двум показаниям: в текущей беременности при наличии предварительных потерь во II триместре, сопровождающихся безболезненным раскрытием шейки матки (т.е. выявленным по данным физикального обследования), а также после повторяющихся потерь беременности II триместра, когда никакие другие причины найдены не были. Спустя 60 лет серкляж выполняется с частотой 1:54–1:220 во всем мире, хотя до сих пор существует неопределенность в отношении диагностических критериев цервикальной недостаточности и эффективности ее лечения.

## ТЕХНИКА НАЛОЖЕНИЯ СЕРКЛЯЖА

### Серкляж по МакДональду

Серкляж по МакДональду осуществляется с помощью непрерывного шва. Первоначально был описан следующий вариант: после опорожнения мочевого пузыря шейку матки выводят и захватывают щипцами Эллиса (Allis) или Бабкока (Babcock). Иглой Мейо с заправленной в нее нитью Мерсилк № 4 проводят прошивание шейки матки вкруговую настолько высоко, чтобы максимально приблизиться к уровню внутреннего зева. Это происходит на стыке между владалищем и гладкой мускулатурой шейки матки. Необходимо сделать пять или шесть стежков, уделяя особое внимание задней стенке шейки

матки. Это место трудно прокалывается и должно быть прошито глубоко. Шов должен быть затянут достаточно туго, чтобы закрыть внутренний зев. Узел завязывают спереди шейки матки и оставляют достаточно длинный конец, чтобы облегчить последующее снятие шва. Концы оставляют длинными, что позволит обнаружить их к сроку родов и облегчит удаление\*.

### Серкляж по Широкару

Было предложено много модификаций, но в целом наложение серкляжа по Широкару (*Shirodkar*) включает рассечение слизистой оболочки влагалища и смещение мочевого пузыря и прямой кишки в целях выведения шейки матки на уровень внутреннего зева. Изначально метод был описан следующим образом: (I) полоску широкой фасции шириной 1/4 дюйма и длиной 4½ дюйма удаляют с внешней стороны бедра и каждый конец этой полоски фиксируют линейным швом; (II) шейку матки низводят, выполняют поперечный разрез над шейкой матки, как при передней кольпорафии, мочевой пузырь тупо отсепаровывают до уровня выше внутреннего маточного зева; (III) после этого шейку матки оттягивают кпереди, в сторону симфиза, и проводят вертикальный разрез задней стенки влагалища до уровня выше внутреннего маточного зева, при этом рассекают только стенку влагалища; (IV) через правый и левый углы разреза передней стенки влагалища сосудистой иглой проходят между шейкой матки и стенкой влагалища до того момента, пока она не выйдет через разрез задней стенки; (V) нити, прикрепленные к каждому концу фасции, пропускают через ушко иглы и правый конец фасции проводят через разрез задней стенки влагалища к разрезу на передней; ту же манипуляцию выполняют и с левой стороны; (VI) два конца полоски фасции затягивают на передней стенке шейки матки таким образом, чтобы сформировать и стянуть внутренний зев; левый указательный палец хирурга, введенный во внутренний зев укажет, до какой степени необходимо затягивать фасцию; ассистент осуществляет подтягивание за один из концов лоскута фасции с помощью сосудистого пинцета; (VII) два конца лоскута сшивают рядом швов, которые подшивают к мышечным волокнам нижней части матки с помощью небольшой изогнутой иглы и нерассасывающегося шовного материала; (VIII) излишние части лоскута фасции срезают, а передний и задний разрезы стенки влагалища сшивают хромированным кетгутом №0.

Каспи (*Caspi*) и соавт.<sup>12</sup> описали модификацию с использованием одного поперечного разреза в переднем своде. Шов из мононити проводят по бокам, под слизистой оболочкой на уровне внутреннего зева из разреза передней стенки через слизистую оболочку позади шейки матки и затем завязывают. Модифицированная процедура сравнивалась с первоначальной техникой Широкара (*Shirodkar*) в рандомизированном исследовании с участием 90 пациенток, имеющих потерю беременности в анамнезе, даже несмотря на проведенную до этого операцию МакДональд (*McDonald*) или наличие анатомических особенностей шейки матки, которые не позволили наложить шов по МакДональду. Судя по предоставленной информации, исходы беременности были идентичными. Исследователи положили, что модифицированная методика Широкара (*Shirodkar*) имеет преимущества в виде простоты выполнения процедуры, легкости удаления шва и низкой частоты обильных выделений из влагалища.

\* При всех методиках цервикальный канал после серкляжа должен пропускать кончик пальца во избежание нарушения оттока и последующих осложнений. — *Примеч. ред.*

## КРИТЕРИИ РАЗМЕЩЕНИЯ СЕРКЛЯЖА, ОСНОВАННЫЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ

### ВЫПОЛНЕНИЕ СЕРКЛЯЖА НА ОСНОВАНИИ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

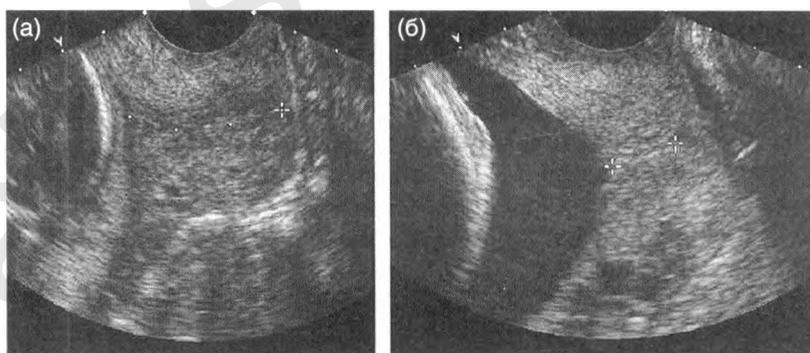
Относительно небольшое число потерь беременности II триместра в первую очередь (а возможно, и исключительно) связаны с врожденной или приобретенной слабостью шейки матки, вследствие чего могут быть эффективно скорректированы при наложении серкляжа на основании анамнестических данных. Результаты крупнейшего рандомизированного исследования наложения серкляжа на основании анамнеза были опубликованы в 1993 г. Советом по медицинским исследованиям/Королевской коллегией акушеров и гинекологов (MRC RCOG). Беременные ( $n=1292$ ), в отношении которых акушеры сомневались в необходимости наложения цервикального серкляжа, у большинства из которых в анамнезе отмечались ранние роды или операции на шейке матки, были рандомизированы для наложения цервикального серкляжа или для применения политики отказа от оперативного вмешательства в случае отсутствия четких показаний. Главными критериями были роды на сроке до 33 нед или в полные 37 нед и жизнеспособность плода после рождения. В группе женщин с наложением серкляжа отмечалось меньшее количество родов на сроке до 33 нед [83 (13%) по сравнению с 110 (17%);  $p=0,03$ ]. Отмечалась соответствующая разница в частоте рождения детей с очень низкой массой тела [63 (10%) по сравнению с 86 (13%);  $p=0,05$ ]. Разница в общей частоте спонтанных аборт, мертворождения или неонатальной гибели [55 (9%) по сравнению с 68 (11%)] была менее выраженной и не имела статистической значимости. Использование цервикального серкляжа было связано с увеличением количества медицинских вмешательств и удвоением риска послеродовой лихорадки. **Авторы пришли к выводу, что операция была явно эффективна в одном случае из 25.** Впоследствии были сформулированы рекомендации в отношении наложения цервикального серкляжа женщинам, у которых в анамнезе отмечались три случая завершения беременности и более на сроке до 37-й недели гестации.

**В настоящее время предложено наложение серкляжа на основании анамнеза на сроке от 12 до 14 нед женщинам, которые отвечают всем нижеперечисленным критериям. К ним относятся:** 1) две следующие друг за другом потери беременности или более во II триместре или трое более ранних (<34-й недели) преждевременных родов; 2) наличие факторов риска для развития цервикальной недостаточности, включая травму шейки матки в анамнезе и/или раннее начало родовой деятельности при последующих беременностях; 3) должны быть исключены другие причины преждевременных родов (в том числе инфекции, плацентарные кровотечения, многоплодная беременность).

### ВЫПОЛНЕНИЕ СЕРКЛЯЖА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство женщин с подозрением на цервикальную недостаточность не соответствуют вышеперечисленным критериям для определения необходимости наложения серкляжа на основании анамнестических данных. Как

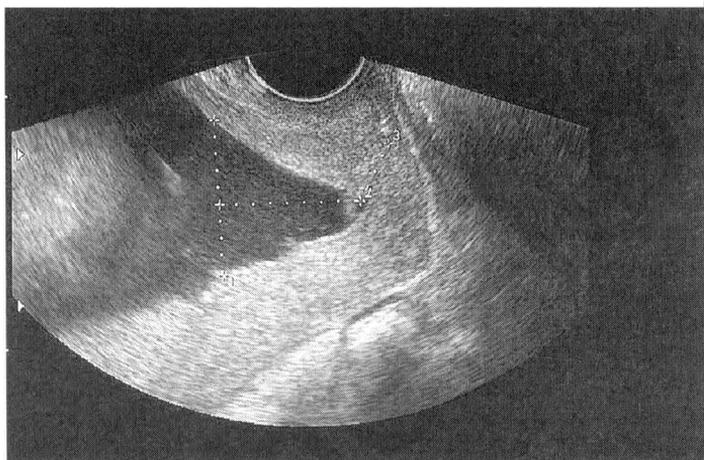
показывает систематический обзор контролируемых исследований, у женщин со спонтанными преждевременными родами в анамнезе измерение длины шейки матки во II триместре, особенно до 24-й недели, позволяет определить повышенный риск рецидива преждевременных родов. Использование порогового значения длины шейки матки менее 25 мм при трансвагинальном УЗИ на сроке менее 24 нед позволяет прогнозировать возникновение преждевременных родов на сроке менее 35 нед с прогностической ценностью положительного результата 33% и прогностической ценностью отрицательного результата 92%. На рис. 35.1 показано ультразвуковое изображение нормальной шейки матки. Поскольку укорочение шейки матки представляет собой продолжительный процесс, при УЗИ можно определить раскрытие внутреннего зева до момента раскрытия наружного. На рис. 35.1, б показано укорочение цервикального канала. Вероятность преждевременных родов на сроке до 35 нед тем выше, чем короче цервикальный канал. Наложение серкляжа по показанию, которым является короткая шейка, приводит к снижению частоты преждевременных родов, при этом исходы беременности сопоставимы с теми, которые наблюдаются при наложении серкляжа на основании анамнестических данных. Это позволяет избежать наложения серкляжа у 60% пациенток с соответствующим анамнезом. Был проведен **метаанализ данных рандомизированных исследований** с участием женщин с одноплодной беременностью, наличием спонтанных преждевременных родов в анамнезе и длиной шейки матки менее 25 мм на сроке до 24 нед. Он **показал, что лечение путем наложения серкляжа на основании данных УЗИ привело к значительному снижению общей неонатальной заболеваемости и смертности** (15,6 против 24,8% без наложения серкляжа; ОР — 0,64, 95%; ДИ — 0,45–0,91). Снижение заболеваемости, предположительно, было связано с наложением серкляжа, приведшим к значимому снижению частоты преждевременных родов (ОР преждевременных родов до 35 нед составил 0,7; 95% ДИ — 0,55–0,89; 28,4 против 41,3% у женщин без наложения серкляжа)<sup>13,14</sup>.



**Рис. 35.1. Ультразвуковая оценка длины шейки матки:** а — нормальная шейка матки длиной 35 мм; б — укороченная шейка длиной 14 мм. На этих снимках показаны нормальные шейки матки. Шейка (а) с длиной 35 мм полностью закрыта, расположена между мембранами. Шейка (б) имеет длину 14 мм, однако все еще может считаться состоятельной

Другой метаанализ рандомизированных исследований с участием женщин с одноплодной беременностью и случаями досрочных родов в анамнезе, где

серкляж накладывался или (1) на основании измерения длины шейки матки, или (2) на основании анамнестических данных, показал, что у представительниц обеих групп отмечались схожие результаты в отношении частоты начала родовой деятельности на сроке до 37 нед (31 против 32%; ОР — 0,97; 95% ДИ — 0,73–1,29). Аналогичные результаты были получены в отношении преждевременных родов на сроке до 34 нед беременности (17 против 23%; ОР — 0,76; 95% ДИ — 0,48–1,20) и перинатальной смертности (5 против 3%; ОР — 1,77; 95% ДИ — 0,58–5,35). Цервикальный серкляж накладывали только 42% пациенток с короткой шейкой матки. На рис. 35.2 показано воронкообразное изменение формы внутреннего зева и укорочение цервикального канала. При этом трансцервикальное УЗИ имеет ряд недостатков.



**Рис. 35.2. Ультразвуковое исследование при цервикальной несостоятельности.** На снимке показано воронкообразное изменение формы шейки матки с расширением внутреннего зева. Оставшаяся часть цервикального канала, начиная от области воронкообразования до наружного зева, значительно укорочена

На рис. 35.3 показана внешне нормальная шейка матки. В то же время приложение незначительного давления на дно матки может привести к проявлению недостаточности шейки матки. У многорожавших женщин шейка матки может быть раскрыта и без недостаточности. Таким образом, трансцервикальное УЗИ не всегда является селективным, как показано на рис. 35.1, б. Среди пациенток с повторяющимися потерями беременности в I триместре скрининг всех женщин нецелесообразен. Несмотря на то что распространенность цервикальной недостаточности<sup>16</sup>, потерь беременности во II триместре и преждевременных родов выше на фоне ПНБ<sup>16,17</sup> (см. рис. 37.4 в главе 37), этого повышения недостаточно для того, чтобы назначать скрининг во всей популяции в обязательном порядке. При наличии показаний к скринингу измерение длины шейки матки необходимо начинать в 14 нед, однако при наличии потерь беременности в анамнезе во II триместре или после обширной холодовой конизации шейки матки срок этого исследования может быть перенесен на 12 нед. УЗИ необходимо проводить с интервалом 2 нед и продолжать до 24 нед в случае, если длина шейки матки составляет  $\geq 30$  мм, и увеличить периодичность до 1 раза в неделю, когда длина шейки варьирует от 25 до 29 мм.

При этом следует учитывать, что изменения в шейке матки выступают в качестве раннего признака преждевременного начала родовой деятельности или разрыва плодных оболочек за 3–6 нед до их начала. УЗ-скрининг должен быть прекращен на сроке гестации 24 нед, поскольку серкляж после этого срока обычно не накладывают.

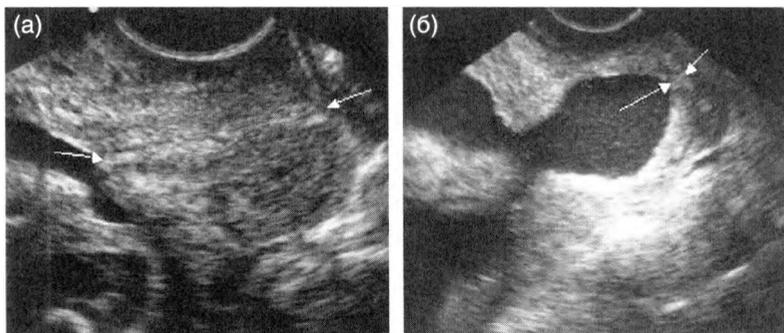


Рис. 35.3. Динамические снимки шейки матки: а — шейка без приложения давления на дно матки; б — шейка в результате приложения давления. Отмечается укорочение шейки с 28 до 0 мм после незначительного давления на дно матки

Есть данные, что у женщин с факторами риска развития цервикальной недостаточности, такими как аномалии матки, проведенные хирургические вмешательства на шейке матки или искусственное прерывание беременности при отсутствии в анамнезе преждевременных родов или спонтанных абортов на позднем сроке и короткой шейки матки, имеется взаимосвязь между риском преждевременных родов и укорочением шейки матки. Однако эти данные ограничены. Была опубликована информация о широком диапазоне частоты возникновения повторных преждевременных родов в зависимости от пороговых значений длины шейки матки и срока гестации на момент измерения. Наложение серкляжа в данной категории пациенток неэффективно.

Описано применение прогестерона либо в виде  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона капроата, микронизированного прогестерона для вагинального введения, либо в виде дидрогестерона в целях профилактики преждевременных родов<sup>18–23</sup>. Никаких рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы непосредственно сравнивалась эффективность назначения прогестерона с наложением цервикального серкляжа для профилактики преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью и с выявленной на УЗИ короткой шейкой, не проводилось. При непрямом сравнении в метаанализе было сделано заключение, что **применение вагинального микронизированного прогестерона и наложение серкляжа имеют одинаковую эффективность в предотвращении преждевременных родов у этой категории женщин**<sup>24</sup>. Основываясь на данных прямого сравнения, полученных в результате указанных выше рандомизированных исследований, мы назначаем женщинам с преждевременными родами в анамнезе внутримышечное введение  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона капроата с последующим наложением серкляжа в случае укорочения шейки матки менее 25 мм. Мы проводим однократное ТВУЗИ для измерения длины шейки матки на сроке от 18 до 24 нед нерожавшим женщинам с риском развития цервикальной недостаточности. В случае

обнаружения короткой шейки матки ( $\leq 20$  мм) назначаем поддержку микронизированным прогестероном, упомянутым выше. При метаанализе пяти исследований было обнаружено, что **назначение вагинального прогестерона женщинам с короткой шейкой матки снижает частоту спонтанных преждевременных родов и связанных с ними неонатальной заболеваемости и смертности.**

Если у пациентки происходят преждевременные роды или любая другая потеря беременности во II триместре, последующие беременности ведут в соответствии с указанным выше описанием. Если у пациентки **в анамнезе имеются срочные роды, мы снова проводим однократное измерение длины шейки матки на сроке от 18 до 24 нед и в случае обнаружения короткой шейки назначаем вагинальный микронизированный прогестерон.**

### **НАЛОЖЕНИЕ СЕРКЛЯЖА, ОСНОВАННОЕ НА ДАННЫХ ФИЗИКАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, У ЖЕНЩИН С РАСКРЫТИЕМ И СГЛАЖИВАНИЕМ ШЕЙКИ МАТКИ И ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК НА СРОКЕ ДО 24 НЕД**

У пациентки до 24 нед беременности можно выявить раскрытие шейки матки, при этом клинические проявления могут отсутствовать или быть минимальными. Время от времени подобные находки встречаются после обнаружения при ТВУЗИ очень короткой шейки матки (например,  $< 5$  мм). Тактика ведения подобных пациенток зависит в первую очередь от того, существует ли необходимость срочного родоразрешения, например, по причине выявления инфекции, разрыва плодных оболочек или выраженного кровотечения. При отсутствии показаний к родоразрешению следующим этапом должна быть оценка срока гестации и степени раскрытия шейки. Ведение пациентки должно быть направлено как на пролонгацию беременности, так и на улучшение неонатальных исходов при вероятности преждевременных родов<sup>25–27</sup>.

Из данных некоторых исследований следует, что значительное раскрытие шейки матки с видимыми оболочками плода может служить соответствующим критерием для наложения в некоторых случаях серкляжа, основанного на данных физикального осмотра (его также называют экстренным серкляжем). Наложение серкляжа на основании данных осмотра на сроке менее 24 нед, когда раскрытие шейки матки и плодные оболочки определяются при пальцевом исследовании, приводит к пролонгации беременности и улучшению ее исхода в сравнении с выжидательной тактикой, описанной в небольшом рандомизированном исследовании, проспективном исследовании и нескольких ретроспективных когортных исследованиях. Вследствие различий в популяциях пациенток фактические исходы беременностей среди этих исследований могут различаться. Наложение серкляжа на основании данных осмотра женщин с видимыми пролабирующими плодными оболочками следует проводить только при отсутствии инфекции, родовой деятельности и вагинального кровотечения (отслойки плаценты).

У женщин без клинических признаков инфекции необходим амниоцентез для исключения субклинического проявления инфекции\*.

\* Чрезвычайно интересны данные проф. А. Фукса (*Fuks A.*, США, Нью-Йорк). На Перинатальном конгрессе (2014) он доложил об успешных результатах тактики ведения беременности с пролабирующим плодным пузырем до 24 нед. После амниоцентеза для определения уровня глюкозы в амниотической жидкости и уменьшения напряжения плодного пузыря в матку вводят катетер Фолея, отодвигающий плодные оболочки, и выполняют серкляж по МакДональду. В среднем удается пролонгировать беременность на 2–3 нед. Добавление интравагинального микронизированного прогестерона позволяет этот срок увеличить на несколько дней. — *Примеч. ред.*

### Успешные исходы при наложении серкляжа в анамнезе

Пролонгация беременности после наложенного серкляжа не подтверждает наличие цервикальной недостаточности. Многим женщинам с преждевременным сглаживанием шейки матки хирургического вмешательства не потребовалось. Как обсуждалось выше, при рандомизированных и контролируемых исследованиях около 60% женщин с преждевременными родами или привычными выкидышами на поздних сроках в анамнезе имели длину шейки матки больше 25 мм и невысокую вероятность повторных преждевременных родов/абортов без наложения серкляжа. Таким образом, повторное наложение серкляжа при последующих беременностях не является обязательным.

У женщин, которым во время предыдущей беременности был наложен серкляж без соответствующих показаний, в особенности у тех, у кого после удаления серкляжа на сроке 36–37 нед родовая деятельность не наступила в течение 2 нед, при риске преждевременных родов при последующей беременности наложение серкляжа на основании анамнестических данных не показано. Взамен этого им будет предложен ТВУЗИ-скрининг длины шейки матки.

### Анамнез неблагоприятных исходов после наложения серкляжа

Для женщин, у которых, несмотря на наложение трансвагинального серкляжа, роды произошли намного раньше срока, может оказаться успешным использование трансабдоминального серкляжа.

## ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ ПЕССАРИИ

Другим техническим приемом, который применяется для усиления запирающей функции шейки матки с помощью цервикального пессария, является пессарий доктора Арабин. Однако идея использования пессариев не нова. В 1959 г. Кросс (*Cross*) описал использование кольцевого пессария у пациенток с цервикальной несостоятельностью, разрывами или пороками развития матки<sup>28</sup>. С тех пор применяются и другие устройства, включая кольцевидный пессарий и пессарий Ходжа (*Hodge*). Описано, что действие пессария проявляется за счет сдавливания и закрытия внутреннего зева сзади, а также изменения угла наклона цервикального канала. Такое изменение положения позволяет предотвратить прямое давление плодных оболочек на внутренний зев и саму шейку матки. При этом масса матки направляется в большей степени в сторону передненижнего сегмента матки, а не на ее шейку. Имеются сообщения, что пессарий защищает слизистую пробку канала шейки матки за счет ее прикрепления при сдавливании оставшейся ткани шейки. Шеечная слизистая пробка позволяет защищать полость матки от попадания инфекции, самопроизвольных абортов или преждевременных родов впоследствии<sup>\*29, 30</sup>.

Наиболее часто используемый пессарий был описан Арабин (*Arabin*). Он представляет собой округлый, конусообразный гибкий силиконовый пессарий. Форма купола напоминает свод влагалища. Таким образом, этот пессарий окружает шейку матки, закрывая ее внутренний зев. Существуют различные размеры этого пессария, который к тому же может иметь перфорации в силиконе для обеспечения оттока вагинальных выделений из сводов влагалища.

\* В РФ широкое применение нашли пессарии, изготовленные в Белоруссии. — *Примеч. ред.*

## ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕССАРИЕВ

Пессарии имеют многочисленные преимущества в сравнении с серкляжем. Пессарий может быть установлен без обезболивания, процедура не является инвазивной, как в случае наложения серкляжа. При этом не происходит внедрения инородного тела в ткань шейки матки, что снижает риск инфицирования. Отсутствует фенестрация от разрывов ткани шейки матки, не наблюдаются ни сокращения матки, ни некротические изменения в результате давления шва. Как и другие пессарии, пессарии доктора Арабин изменяют угол наклона между маткой и шейкой<sup>31,32</sup>, делая его более острым, тем самым масса матки переносится на передний сегмент. Это изменение угла устраняет прямое давление плодных оболочек на внутренний зев шейки матки. Пессарии также защищают слизистую пробку путем сдавления и закрытия внутреннего зева. Шеечная слизистая пробка предупреждает развитие восходящей инфекции<sup>31,32</sup>. Серкляж, со своей стороны, представляет собой инородное тело, расположенное близко к слизистой пробке, что может способствовать распространению инфекции. В случае разрыва плодных оболочек шов серкляжа должен быть удален для профилактики распространения инфекции. При аналогичной ситуации пессарий может быть оставлен на месте в случае, если пациентку ведут консервативно<sup>33</sup>. Кроме того, его достаточно легко удалить. Что касается серкляжа, шов может врастать в ткань, что делает его удаление чрезвычайно затруднительным.

## ПРАВИЛЬНОЕ РАЗМЕЩЕНИЕ ПЕССАРИЕВ

Если используется пессарий доктора Арабин, он должен быть смазан, зажат между большим и средним пальцами и введен во вход влагалища. Во влагалище его разворачивают таким образом, чтобы поверхность меньшего внутреннего кольца была повернута к шейке матки. Купол продвигают по направлению к своду до тех пор, пока шейка не окажется полностью окруженной. Как только пессарий оказывается на месте, он не должен ощущаться пациенткой. Впоследствии, для подтверждения, что шейка матки выступает через внутреннее кольцо, может быть применено пальцевое исследование или УЗИ. Арабин (*Arabin*) и Альфайревик (*Alfirevic*)<sup>34</sup> опубликовали таблицу рекомендуемых размеров, которые используются при различных показаниях\*.

При приближении родов или наличии эффективных схваток пессарии можно удалить. В то же время при нормальных обстоятельствах пессарии, как и шов, удаляют на сроке приблизительно 37 нед. Если шейка отечна, удаление может быть болезненным. В любом случае шейка матки должна быть извлечена из внутреннего кольца купола пессария.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К сожалению, отсутствует достаточный объем доказательных данных для составления определенных рекомендаций. В 1990 г. Куаас (*Quaas*) и соавт.<sup>35</sup> доложили результаты наблюдательного исследования по применению пессариев доктора Арабин у 107 пациенток: у 92% беременность была сохранена до 36 нед без зарегистрированных осложнений. Арабин (*Arabin*) сама

\* Недопустимым и опасным следует считать самодеятельность наложения пессария на шов серкляжа: это закупоривает заведомо инфицированную ткань шейки матки и чревато гнойно-воспалительными осложнениями вплоть до самоампутации шейки. Любителям экстрима сообщаем, что «двойной удар» беременность не пролонгирует. — *Примеч. ред.*

опубликовала результаты исследования 46 женщин с короткой шейкой матки (<25 мм) на сроке до 24 нед<sup>36</sup>. Пессарий был установлен 23 из них, результаты сравнивались с данными пациенток, по отношению к которым была применена выжидательная тактика. Средний срок начала родовой деятельности у пациенток с установленным пессарием составил 35+6 нед, в контрольной группе — 33+2 нед ( $p=0,02$ ).

При двух рандомизированных контролируемых исследованиях по применению пессариев у пациенток с короткой шейкой матки (<25 мм) были получены противоречивые результаты. В испытании, проведенном Гойя (*Goya*) и соавт.<sup>33</sup>, 385 женщин были отобраны на основании данных о наличии короткой шейки, полученных при ТВУЗИ на сроке между 18-й и 22-й неделей. Для применения пессариев были рандомизированы 192 пациентки. Использование пессариев было связано со статистически значимым снижением вероятности преждевременных родов на сроке до 37 нед по сравнению с 193 пациентками, в отношении которых была применена выжидательная тактика (22 против 59%; соответственно ОР — 0,36; 95% ДИ — 0,27–0,49). Отмечалось снижение частоты родов на сроке до 34 нед (6 против 27%; ОР — 0,24; 95% ДИ — 0,13–0,43) и до 28 нед (2 против 8%; ОР — 0,25; ДИ — 0,09–0,73). Кроме того, женщины из группы с установленными пессариями меньше нуждались в применении токолитиков (ОР — 0,63; 95% ДИ — 0,50–0,81) и глюкокортикоидов (ОР — 0,66; 95% ДИ — 0,54–0,81) в сравнении с группой выжидательной тактики. В то же время Хуи (*Hui*) и соавт.<sup>37</sup> также провели оценку применения пессариев у 108 женщин с одноплодной беременностью, которые были отобраны на основании обнаружения короткой шейки при рутинном УЗИ во II триместре. Для применения пессария были рандомизированы 55 женщин, в то время как оставшиеся 55 составили группу контроля. В группе контроля исследователи имитировали установку пессария. По отношению к этим пациенткам исследование с установкой пессария или применением фиктивного лечения было слепым. **Средний срок родов для группы с установленным пессарием составил 38,1 нед, для группы с выбранной тактикой ожидания — 37,8.** Кроме того, **значимых различий в частоте родов до 28, 34 или 37-й недели не наблюдалось.** В то же время некоторые женщины, от которых можно было ожидать выраженной эффективности пессариев, были исключены из исследования, проведенного Хуи (*Hui*) и соавт.<sup>37</sup>. Так, были исключены женщины с наложенным в предыдущей беременности серкляжем, раскрытием шейки матки или цервикальной несостоятельностью в анамнезе.

**При беременности двойней** наложение серкляжа в целом не является целесообразным. В то же время при таких беременностях проводилась оценка применения пессариев<sup>37,38</sup>. Данные 403 беременных двойней, которым был установлен пессарий, сравнивали с результатами группы из 410 пациенток, в отношении которых была применена выжидательная тактика. **Профилактическое использование пессариев не снизило вероятность неблагоприятного исхода.** Однако в подгруппе женщин с длиной шейки матки менее 38 мм на сроке 20 нед вероятность неблагоприятного исхода беременности составила 12% (9 из 78) в группе с установленным пессарием и 29% (16/55) — в группе выжидательной тактики. В большей мере эффект был связан со значительным снижением частоты родов на сроке до 32 нед (14 против 29%; ОР — 0,49; 95% ДИ — 0,24–0,97).

## СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Только в одной публикации проводилось сравнение использования пессариев, наложения цервикального серкляжа и применения прогестерона при лечении пациенток с преждевременными родами в анамнезе. Алфайревик (*Alfrevic*) и соавт.<sup>39</sup> сравнивали три группы женщин с преждевременными родами в анамнезе и короткой шейкой матки. **Цервикальный серкляж** был наложен 142 пациенткам, 59 женщин получали **прогестерон вагинально**, 42 женщинам был установлен **пессарий**. **Не выявлено значимой разницы в отношении перинатальных потерь, неонатальной смертности или преждевременных родов**. Однако частота родов до 34 нед у группы, получавшей прогестерон, была выше по сравнению с группой женщин, которым был установлен пессарий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dulay A.T. Cervical insufficiency. Merck Manual for Health Care Professionals. Gynecology and Obstetrics: Abnormalities of Pregnancy. URL: [http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology\\_and\\_obstetrics/abnormalities\\_of\\_pregnancy/cervical\\_insufficiency.html](http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology_and_obstetrics/abnormalities_of_pregnancy/cervical_insufficiency.html).
2. Crosby W.M., Hill E.C. Embryology of the Mullerian duct system. Review of present-day theory // *Obstet. Gynecol.* 1962. Vol. 20. P. 507.
3. Danforth D.N. The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmus segment in gravid and nongravid uteri // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1947. Vol. 53. P. 541–560.
4. Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.J. et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National institute of child health and human development maternal fetal medicine unit network // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 567–572.
5. Berghella V., Owen J., MacPherson C. et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 109. P. 863–869.
6. Heath V.C., Southall T.R., Souka A.P. et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: Prediction of spontaneous preterm delivery // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 12. P. 312–317.
7. Crane J.M., Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 31. P. 579–587.
8. Committee opinion No. 522: Incidentally detected short cervical length // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. P. 879–882.
9. Tsoi E., Fuchs I.B., Rane S. et al. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 25. P. 353–356.
10. Harlap S., Shiono P.H., Ramcharan S. et al. A prospective study of spontaneous fetal losses after induced abortions // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 301. P. 677–681.
11. Sjoborg K.D., Vistad I., Myhr S.S. et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: A case-control study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007. Vol. 86. P. 423–428.
12. Caspi E., Schneider D.F., Mor Z., Langer R. et al. Cervical internal os cerclage: Description of a new technique and comparison with Shirodkar operation // *Am. J. Perinatol.* 1990. Vol. 7. P. 347–349.
13. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993. Vol. 100. P. 516–523.
14. Owen J., Hankins G., Iams J.D. et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 201. P. 375. e1–e8.

15. Berghella V., Odibo A.O., To M.S. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: Meta-analysis of trials using individual patient-level data // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 181–189.
16. Sheiner E., Levy A., Katz M. et al. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 118. P. 61–65.
17. Hughes N., Hamilton E.F., Tulandi T. Obstetric outcome in women after multiple spontaneous abortions // *J. Reprod. Med.* 1991. Vol. 36. P. 165–166.
18. Spong C.Y., Meis P.J., Thom E.A. et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: Impact of gestational age at previous delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193. P. 1127–1131.
19. Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alphahydroxyprogesterone caproate // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 2379–2385.
20. Da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 188. P. 419–424.
21. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 462–469.
22. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. P. 351.
23. Hudic I., Szekeres-Bartho J., Fatušić Z. et al. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery — the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor // *J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 92. P. 103–107.
24. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaidis K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: A systematic review and indirect comparison metaanalysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. P. 42.
25. Airolidi J., Pereira L., Cotter A. et al. Amniocentesis prior to physical exam-indicated cerclage in women with midtrimester cervical dilation: Results from the expectant management compared to Physical Exam-indicated Cerclage international cohort study // *Am. J. Perinatol.* 2009. Vol. 26. P. 63–68.
26. Pereira L., Cotter A., Gómez R. et al. Expectant management compared with physical examination indicated cerclage (EM-PEC) in selected women with a dilated cervix at 14(0/7)–25(6/7) weeks: Results from the EM-PEC international cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. P. 483.
27. Berghella V., Ludmir J., Simonazzi G. et al. Transvaginal cervical cerclage: Evidence for perioperative management strategies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 209. P. 181–192.
28. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence // *Lancet.* 1959. Vol. 274. P. 127.
29. Becher N., Adams Waldorf K., Hein M. et al. The cervical mucus plug: Structured review of the literature // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009. Vol. 88. P. 502–513.
30. Lee D.C., Hassan S.S., Romero R. et al. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy // *J. Proteomics.* 2011. Vol. 74. P. 817–828.
31. Arabin B., Halbesma J.R., Vork F. et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix // *J. Perinat. Med.* 2003. Vol. 31. P. 122–133.
32. Goya M., Pratcorona L., Higuera T. et al. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 38. P. 205–209.
33. Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial // *Lancet.* 2012. Vol. 379. P. 1800–1806.

34. Arabin B., Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: Past, present and future // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 390–399.
35. Quaas L., Hillemanns H.G., du Bois A. et al. The Arabin cerclage pessary—an alternative to surgical cerclage // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1990. Vol. 50. P. 429–433.
36. Arabin B., Halbesma J.R., Vork F. et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix // *J. Perinat. Med.* 2003. Vol. 31. P. 122–133.
37. Hui S.Y., Chor C.M., Lau T.K. et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: A randomized controlled trial // *Am. J. Perinatol.* 2013. Vol. 30. P. 283–288.
38. Liem S., Schuit E., Hegeman M. et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): A multicentre, open-label randomised controlled trial // *Lancet.* 2013. Vol. 382. P. 1341–1349.
39. Alfirevic Z., Owen J., Carreras Moratonas E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 41. P. 146–151.

## **ПОТЕРЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО II ТРИМЕСТРЕ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПЛОДА**

---

Флора Ю. Вонг, Виктор Ю.Г.Ю.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В главе 35 было показано, что для женщин с ПНБ характерна высокая частота преждевременных родов. Кроме того, аномалии матки и истмико-цервикальная недостаточность являются двумя причинами ПНБ, предрасполагающими к потере плода во II триместре. Женщины с рецидивирующими потерями плода во II триместре создают диспропорцию в показателе частоты мертворождения, а частота рождения живого ребенка во II триместре — диспропорцию в неонатальной смертности, что значительно увеличивает общую перинатальную смертность. Однако **активная политика перевода пациенток с развивающейся беременностью высокого риска, имеющих угрозу чрезвычайно ранних преждевременных родов, в специализированные перинатальные центры** в целях обеспечения их ведения специалистами-перинатологами совместно с квалифицированными неонатологами, которые при необходимости могут быстро начать интенсивную терапию, **улучшает выживаемость и качество жизни детей с экстремально низкой массой тела (<1000 г), включая детей, рожденных во II триместре беременности на сроке 23–26 нед.** Тем не менее заболеваемость остается высокой, что приводит к возникновению физических и социальных проблем. Для ведения детей, **родившихся живыми, но имеющими пограничные показатели жизнеспособности, разработаны клинические протоколы.** Тем не менее успехи в достижении уровня знаний и технологий ведения таких новорожденных в отделениях интенсивной терапии, привели к пересмотру медико-правовых и этических принципов, изложенных в первом издании руководства, и мы будем продолжать делать это в будущем. **Принципы, лежащие в основе принятия решения о начале или прекращении интенсивной терапии, остаются межличностными и психологически глубокими, поэтому необходимо с уважением относиться к автономности жизни новорожденного и мнению его родителей, а также с пониманием к эмоциональным трудностям, которые испытывают родители и персонал.**

### **ВКЛАД РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ НЕДОНОШЕННОСТЬЮ В ПЕРИНАТАЛЬНУЮ СМЕРТНОСТЬ**

Штат Виктория (Австралия) имеет население около 6 млн человек и рождаемость около 14 на 1000 жителей в год. Правовые требования для регистрации

рождения таковы, что мертворождение регистрируется в том случае, если срок гестации составляет **20 нед** и выше либо в случае если срок гестации неизвестен, а масса тела при рождении составляет **400 г** и выше. Все новорожденные, независимо от степени зрелости или массы тела при рождении, которые после рождения имеют любые признаки жизни, должны быть зарегистрированы как рожденные живыми (и в случае смерти в течение 28 дней после рождения смерть регистрируется как неонатальная). Региональные показатели перинатальной смертности формируются путем сбора информации<sup>1</sup>. Сфера применения статистики перинатальной смертности включает все случаи гибели плода (на сроке гестации 20 нед и более или при массе >400 г) и неонатальной смертности (все новорожденные, рожденные живыми, которые умерли в течение 28 дней с момента родов, независимо от срока гестации и массы тела при рождении).

В 2009 г. в нашем штате родился 73 241 (из них 767 были мертворожденными) новорожденный. Перинатальная смертность, рассчитанная по указанной выше формуле, составила 13,6 на 1000 новорожденных (мертворождение — 10,5 на 1000 рожденных живыми и мертвыми, неонатальная смертность — 3,1 на 1000 рожденных живыми). Для сравнения показателей Всемирная организация здравоохранения рекомендовала публиковать стандартизированные показатели смертности, в которой числитель и знаменатель ограничены более зрелыми новорожденными с большой массой тела. Мертворождение при этом определении понимается как рождение ребенка с массой тела 1000 г и более или, если масса тела неизвестна, на сроке гестации 28 нед и более. Неонатальная смерть определяется как смерть новорожденного с массой 1000 г и более либо, при неизвестной массе тела, на сроке гестации 28 нед и более в течение 7 сут после рождения. Перинатальная смертность в нашем центре в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения составляет 3,9 на 1000 новорожденных (мертворождение — 2,8 на 1000 рожденных живыми и мертвыми, неонатальная смертность — 1,1 на 1000 рожденных живыми). В табл. 36.1 показано, что **новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении существенно влияют на статистику перинатальной смертности, непропорционально их количеству.**

Таблица 36.1

**Вклад количества новорожденных с низкой массой тела и недоношенных детей в перинатальную смертность в штате Виктория (2009)**

Характеристики новорожденных	Роды, %	Перинатальная смертность, ‰
Масса тела при рождении, г		
<2500	6,4	82,4
<1500	1,2	70,1
<1000	0,6	63,6
Срок гестации при рождении, нед		
<37	7,6	83,3
<32	1,3	70,6
<28	0,5	60,7

## ИЗМЕНЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Для оценки реального влияния интенсивной терапии матери и новорожденного на выживаемость и долгосрочный прогноз развития нервной системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела больше влияют популяционные исследования в выбранном географическом регионе, а не в одном учреждении. Значительное количество недоношенных детей рождаются вне перинатальных центров и не могут быть транспортированы бригадой неотложной неонатологической помощи в учреждения, имеющие в своем составе отделения реанимации новорожденных, вследствие чего они погибают в клинике, где родились. Наша исследовательская группа совместного исследования новорожденных штата Виктория (*Victorian Infant Collaborative Study — VICS*) привела данные об отдаленных исходах популяционного когортного изучения новорожденных, родившихся с экстремально низкой массой тела в штате Виктория с 1979 по 1980 г. и находившихся под наблюдением до возраста 14 лет, начиная с публикации результатов в 1983 г.<sup>2</sup> до 2013 г.<sup>3</sup>. В пределах штата функционируют три специализированных перинатальных центра, каждый с отделением реанимации новорожденных и четвертым, отдельным отделением реанимации новорожденных в детской больнице. Кроме того, функционируют 39 учреждений вторичной медицинской помощи и 150 родильных отделений первичного уровня с небольшими отделениями для выхаживания недоношенных.

### МЕСТО РОЖДЕНИЯ И ИСХОД ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО

В трех перинатальных центрах рождается только около 1/4 всех детей штата Виктория. Однако в 70% родов новорожденных с экстремально низкой массой тела доставляли в эти клиники даже в первые годы их работы. Это указывает на то, что акушерками и врачами-акушерами-гинекологами предпринимались эффективные усилия для выявления беременных из группы высокого риска по рождению детей с экстремально низкой массой тела, для того чтобы транспортировать ребенка в перинатальный центр до его рождения. Из оставшихся 30% новорожденных с экстремально низкой массой тела, которые родились вне перинатальных центров, менее половины (42%) транспортировали в отделения реанимации новорожденных после рождения. **Те, кого не транспортировали, за небольшим исключением, впоследствии умерли.** Перинатальная смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела была значительно ниже в рамках перинатальных центров в сравнении с новорожденными, родившимися в стационарах более низкого уровня (72 в сравнении с 93%). Это нашло отражение как в частоте мертворождения (36 в сравнении с 59%), так и в неонатальной смертности (56 в сравнении с 82%)<sup>4,5</sup>.

Позднее, к концу 1990-х гг., более 90% новорожденных с экстремально низкой массой тела в штате Виктория рождались в перинатальных центрах. Частота выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела была значительно выше при родоразрешении в перинатальном центре в сравнении с родами в центрах более низкого уровня. Различия в частоте выживаемости между этими группами детей увеличивались на протяжении многих лет: выживаемость детей, рожденных в перинатальном центре, составляла 12% в 1979–1980 г.; 30,1% — в 1985–1987 гг.; 36,5% — в 1991–1992 гг. и 43,6% — в 1997 г.<sup>6</sup>.

В исследовании VICS инвалидность в отдаленном периоде определялась как тяжелая, если у ребенка развивался церебральный паралич или он был не в состоянии ходить, имел низкий IQ, определяемый по показаниям психологического теста с двумя и более СО от среднего значения, либо двустороннюю слепоту. Младенцы с экстремально низкой массой тела, рожденные в перинатальном центре, имели не только более высокую частоту выживания, но и значительно более низкую частоту тяжелой инвалидности. Выживаемость с поправкой на качество жизни, оцениваемая по доле выживших детей с различной степенью инвалидности, по расчетам была значительно выше при родоразрешении в перинатальном центре во временном промежутке между 1970 и 1990 гг.<sup>6</sup>. Высокая частота развития инвалидности у детей, рожденных вне перинатального центра, была связана с неоптимальной тактикой перинатального ухода из-за недостатков или отсутствия возможности интенсивной терапии новорожденного. Прогрессирующее снижение доли детей с экстремально низкой массой тела, рожденных вне перинатального центра, говорит о том, что акушеры-гинекологи стали принимать преимущественно правильные решения в этой ситуации.

**Важно, чтобы преимущества перевода женщины с плодом с потенциально экстремально низкой массой тела в специализированные центры были понятны всем специалистам, участвующим в принятии решений в акушерстве, — не только для акушеров-гинекологов, но и для других медицинских работников, таких как врачи общей практики и медицинские сестры, а также для будущих родителей.**

### **ВНУТРИУТРОБНАЯ ТРАНСПОРТИРОВКА УЛУЧШАЕТ ИСХОДЫ**

Преимущества более активной политики транспортировки ребенка в утробе матери в специализированное отделение перинатальной помощи были установлены путем сравнения ранних результатов региональной когорты исследования VICS от 1997 г. с более поздними результатами региональной когорты VICS, полученными в 2005 г. Было выявлено не только значительное увеличение выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела за три десятилетия с 25,6% в 1979–1980-х гг. до 66,5% в 2005 г.<sup>7</sup>, но и достоверный рост выживаемости с поправкой на качество жизни (основываясь на данных по уровням инвалидности) среди выживших новорожденных с экстремально низкой массой тела при оценке на протяжении 2 лет: с 19,4% в 1979–1980 гг. до 57,1% в 2005 г.<sup>7</sup> (табл. 36.2). Тяжелая инвалидность определялась как церебральный паралич у детей, перспектива развития ходьбы у которых незначительна, оценка по шкале Бейли-III или когнитивной и языковой комбинированной шкале ниже минимум на три СО (в сравнении со средними значениями и СО контрольной группы, состоящей из рандомизированных детей с нормальными массой тела и сроком гестации) или слепота. Умеренная инвалидность определялась как церебральный паралич у неходячих детей, которые ранее могли ходить, или наличие нейросенсорной тугоухости, требующей слухопротезирования, или отставание по шкале развития от трех до менее двух СО. Инвалидность легкой степени определялась как церебральный паралич у способных самостоятельно передвигаться больших или отставание по шкале развития от двух до одного СО. Индекс общего

состояния здоровья для оставшихся в живых в соответствии с тяжестью инвалидности разделяли следующим образом: 0,4 — для тяжелой; 0,6 — для умеренной; 0,8 — для легкой инвалидности; 1,0 — при отсутствии инвалидности. Этот индекс умножали на количество детей с множественными нарушениями, и, таким образом, наиболее низкий индекс общего состояния здоровья, говорящий о вероятности выживания, составил 0,064. Умершим новорожденным был присвоен индекс 0. Новорожденным, которые выжили, но не были оценены, был присвоен индекс 1,0. Выживаемость с поправкой на качество жизни рассчитывалась путем сложения значений индекса общего состояния здоровья и деления на число детей, рожденных живыми.

Таблица 36.2

**Улучшение выживаемости и выживаемость с учетом качества жизни в популяционном исследовании новорожденных с чрезвычайно низкой массой тела при рождении**

Масса тела при рождении, г	Доля детей с чрезвычайно низкой массой тела в определенный период времени, %				
	1979–1980 (n=348)	1985–1987 (n=560)	1991–1992 (n=423)	1997 (n=226)	2005 (n=257)
500–749					
Выживаемость	6	9	33	63	45
Выживаемость с поправкой на качество жизни	4	8	26	47	36
750–999					
Выживаемость	37	57	72	86	90
Выживаемость с поправкой на качество жизни	28	48	62	73	79
Общая группа					
Выживаемость	26	38	57	75	67
Выживаемость с поправкой на качество жизни	19	32	48	61	57

Исследование VICS показало, что основным фактором улучшения исхода было значительное увеличение доли новорожденных с экстремально низкой массой тела, рожденных в трех перинатальных центрах (с 70 до более 90%). Вторым фактором выживания большого количества детей с экстремально низкой массой тела, рожденных вне перинатальных центров, является быстрое оказание реанимационной помощи и интенсивной терапии даже на уровне учреждений второго этапа медицинской помощи еще до прибытия бригады неотложной неонатологической помощи<sup>8</sup>. Сравнение когорт новорожденных с экстремально низкой массой тела, родившихся в 1979–1980-х гг., с теми, кто родился в 1997 г., по достижении ими возраста 8 лет выявило снижение частоты тяжелой интеллектуальной недостаточности с 10,3 до 4%; слепоты — с 7 до 1,8%; глухоты — с 4,6 до 2,4%, в то время как частота церебрального паралича имела тенденцию к небольшому росту — с 6,6 до 9,7%<sup>9</sup>. Примечательно, что, согласно этим показателям, в этой группе количество инвалидов было больше в сравнении с детьми, рожденными с нормальной массой тела<sup>9</sup>.

С другой стороны, несмотря на интенсификацию использования больничных ресурсов, к чему неизбежно приводит активная тактика лечения, экономическая оценка эффективности путем изучения соотношения эффективности и затрат и полезности и затрат осталась неизменной<sup>10</sup>.

### **РИСК ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И НЕДОНОШЕННОСТИ**

Для женщин с ПНБ в анамнезе при сравнении с теми, кто уже имел роды живым ребенком, характерен более высокий риск потери предыдущих и последующих беременностей. В нашем исследовании с участием женщин, ранее родивших детей с экстремально низкой массой тела, частота потери беременности в анамнезе составила 41%. При последующих беременностях она составила 31%<sup>11</sup>. Этот показатель выше, чем публикуемая частота 10–20% для общей популяции. Частота перинатальной смертности также, как известно, увеличивается более чем в 3 раза у женщин с одними преждевременными родами и не менее чем одной потерей беременности в анамнезе. В нашем исследовании с участием женщин, у которых в анамнезе были роды новорожденным с экстремально низкой массой тела, перинатальная смертность при последующей беременности составила 51,7 на 1000 новорожденных. Это в 4 раза выше, чем в общей популяции за идентичный период времени (12,8 на 1000 новорожденных на сроке гестации более 20 нед и массе при рождении более 400 г). Мы также знаем, что значительно больше новорожденных рождаются недоношенными при наличии в анамнезе перинатальных потерь или преждевременных родов. В нашем исследовании частота преждевременных родов составила 28%, а низкой массы для срока гестации — 34%, что в 6 раз выше, чем в общей популяции. Именно поэтому женщины с установленным диагнозом истмико-цервикальной недостаточности были отнесены к группе наиболее высокого риска последующих преждевременных родов. Частота рождения ребенка с низкой массой для срока гестации среди детей, родившихся живыми, после рождения в предыдущих родах ребенка с экстремально низкой массой тела, в нашем исследовании составила 36% для массы тела менее 2500 г, 11% — менее 1500 г и 5% — менее 1000 г.

### **ИСХОДЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ**

Использование массы тела при рождении в качестве основы для составления отчетов о результатах работы удобно для неонатологов, располагающих точными результатами взвешивания, на основе которых проводится исследование. Тем не менее для принятия важных решений при выборе тактики ведения матери и плода акушеры-гинекологи в основном используют срок гестации, а не массу тела при рождении. Активная тактика, распространенная в последние годы среди врачей, улучшает перспективы выживания даже среди новорожденных с экстремально низкой массой тела на сроке гестации менее 22 нед<sup>12</sup>. Известна тенденция недооценивать массу тела при рождении у недоношенных детей до их рождения, при этом перинатальная смертность в случаях недооценки этого параметра выше, чем при его правильном определении. В связи с этим, чтобы помочь акушеру-гинекологу, неонатологу или родителям в принятии решений, особенно при ранних преждевременных родах, необходимы исследования с использованием срока гестации как независимой переменной для определения исхода<sup>13, 14</sup>.

Первое региональное когортное исследование VICS в штате Виктория, основанное на когорте с известным гестационным сроком, включало 316 новорожденных, родившихся в течение 3 лет, в 1985–1987-х гг., на сроке гестации 24–26 нед<sup>15</sup>. Гестационный возраст рассчитывали на основании даты последней менструации и обычно подтверждали при УЗИ до 20-й недели гестации. Из 95 новорожденных, доживших до возраста 5 лет, один ребенок не был включен в анализ, однако в возрасте 2 лет не имел признаков инвалидности. Общая 5-летняя выживаемость составила 30%, а частота развития тяжелой инвалидности среди выживших — 11% (табл. 36.3). Не выявлено тенденции к увеличению частоты инвалидности при снижении гестационного срока на момент рождения. Церебральный паралич был диагностирован у 13%; двусторонняя слепота — у 5%; глухота, требующая слухопротезирования, — у 2%; снижение уровня IQ более чем на 2 СО ниже среднего уровня — у 7% детей. Таким образом, данные по исходам были преимущественно благоприятными и превосходили результаты, опубликованные в региональных когортных исследованиях, проведенных одновременно в других странах.

Таблица 36.3

**Глубоко недоношенные новорожденные: выживаемость и частота развития инвалидности у выживших**

Характеристики новорожденных	1985–1987	1991–1992	1997	2005
<i>Частота выживаемости</i>	<i>n=316</i>	<i>n=428</i>	<i>n=217</i>	<i>n=270</i>
23 нед	0%	10%	45%	22%
24 нед	12%	33%	41%	51%
25 нед	28%	58%	77%	67%
26 нед	45%	72%	88%	82%
27 нед	—	77%	88%	89%
<i>Степень инвалидности</i>	<i>n=95</i>	<i>n=219</i>	<i>n=148</i>	<i>n=172</i>
Тяжелая	11%	8%	16%	4%
Умеренная	7%	13%	12%	17%
Легкая	25%	25%	24%	29%
Отсутствует	61%	54%	49%	51%

Заместительная постнатальная терапия сурфактантом была внедрена в рутинную практику в штате Виктория в 1991 г. В рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что она снижает смертность в отделениях реанимации новорожденных, однако крайне важно получение региональных данных для оценки воздействия подобных лечебных нововведений на общую популяцию. Таким образом, в эру после начала использования сурфактанта (1991–1992) мы провели исследование VICS с участием 401 ребенка, рожденного на сроке 23–27 нед в штате Виктория<sup>16</sup>. Из выживших в течение 2 лет 225 новорожденных, родившихся на экстремально ранних сроках, были оценены 219 (97%). Кроме того, проводилась оценка 242 новорожденных с нормальной массой тела при рождении, которые родились в тот же период времени и составили группу контроля. Частота тяжелой инвалид-

ности в группе контроля составила 2%. По сравнению с нашей региональной когортой 1985–1987 гг. до начала использования сурфактанта выживаемость значительно увеличилась (табл. 36.3). Значительных изменений в частоте развития тяжелой инвалидности (20% на сроке 23 нед, 14% на сроке 24 нед, 6% на сроке 25 нед, 9% на сроке 26 нед и 1% на сроке 27 нед) не найдено. Однако частота возникновения слепоты, тем не менее, была значительно ниже в 1991–1992 гг. (от 5 к 2%).

При консультировании в различные периоды времени до и после рождения ребенка с экстремально низкой массой тела родители хотят знать не только выживет ли их ребенок, но и не будет ли у него инвалидности. В региональном когортном исследовании VICS с участием детей, рожденных на сроке 23–27 нед гестации, проводился их анализ в течение 5 лет, чтобы дать более точную оценку частоте развития инвалидизации и определить, как прогноз, описанный родителями, изменяется с увеличением возраста после рождения при учете различных факторов перинатального периода<sup>17</sup>. Родились вне специализированных перинатальных центров 67 из 401 новорожденного с экстремально низкой массой тела (17%). **Место рождения ребенка было значимым фактором выживания:** 62% — для детей, родившихся в специализированном перинатальном центре, и 28% — для детей, родившихся вне этих учреждений. Лечащий врач определял необходимость интенсивной терапии. В целом только 16% детей, родившихся живыми на сроке гестации 23–27 нед, не проводились реанимационные мероприятия, и они умерли в первый день: 69% рожденных на сроке гестации 23 нед, 35% — на сроке 24 нед, 6% — на сроке 25 нед, 2% — на сроке 26 нед и 1% — рожденных на сроке 27 нед. Около 9% детей, родившихся в специализированных перинатальных центрах, не проводились реанимационные мероприятия, в сравнении с 54% вне этих учреждений. К факторам, наличие которых было положительно связано с выживанием в течение одного дня, были отнесены более высокая зрелость ребенка, терапия глюкокортикоидами в антенатальном периоде, многоплодные роды, женский пол ребенка, нормальная масса тела для срока гестации при рождении; на 7-й день — III–IV степень кровоизлияния в мозг и его желудочки. Данные результаты были доступны для 221 (98%) выжившего новорожденного (и для 245 новорожденных с нормальной массой тела, родившихся в тот же период времени и составивших контрольную группу). Частота развития церебрального паралича с нарушением способности к передвижению составила 7%, двусторонней слепоты — 2%, глухоты, требовавшей слухопротезирования, — 1% и снижения IQ более чем на два СО ниже среднего уровня для рожденного с нормальной массой тела в контрольной группе — 15%. К факторам, которые были положительно связаны с выживанием без развития тяжелой инвалидности в первые сутки, относились введение сурфактанта после рождения и другие факторы выживания, перечисленные выше. К факторам, достоверно связанным с низкой частотой выживания без тяжелой инвалидности на 28-е сутки и при выписке из больницы, относились кровоизлияния в головной мозг и его желудочки III–IV степени, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, терапия дексаметазоном в постнатальном периоде и хирургические вмешательства. Почти у половины выживших новорожденных с экстремально низкой массой тела не было ни одного неблагоприятного прогностического фактора (47%), частота развития тяжелой инвалидности у них составила 7%, что не имело достоверных различий с частотой 3% у детей

с нормальной массой при рождении. Риск тяжелой инвалидности увеличивался до 17% при наличии одного неблагоприятного фактора, до 47% — при наличии двух факторов и до 67% — при наличии трех неблагоприятных факторов.

В региональное когортное исследование VICS, проведенное в штате Виктория и основанное на гестационном возрасте, было включено 208 детей, рожденных живыми на сроке гестации 23–27 нед, и 188 детей с нормальной массой тела при рождении, которые вошли в состав контрольной группы. Все дети были рождены в штате Виктория в 1997 г.<sup>18</sup>. При сравнении с нашей региональной когортой 1991–1992-х гг. частота выживаемости до возраста 2 лет увеличилась для каждой недели срока гестации без каких-либо изменений частоты развития инвалидности (табл. 36.3). Поскольку прирост от значительного увеличения выживаемости был больше, чем потери от увеличения частоты возникновения инвалидности выживших, показатель выживаемости без инвалидности в 1997 г. был выше, чем в 1991–1992 гг. как в целом, так и во всех подгруппах в зависимости от срока гестации. Не было такого срока гестации, ниже которого у большинства выживших бы развились бы признаки инвалидизации.

Самое последнее региональное когортное исследование, проведенное в штате Виктория, включало 270 детей, рожденных живыми на сроке гестации 22–27 нед в 2005 г.<sup>19</sup>. Из них 172 (63,7%) выжили в течение 2 лет. Исследование не выявило значимых различий с выживаемостью 69,7% в 1997 г. Частота тяжелой задержки роста и тяжелой инвалидности была значительно ниже, чем у выживших детей, рожденных значительно раньше срока в 1997 г. Коэффициент выживаемости с поправкой на качество жизни в когорте с экстремально ранним преждевременным рождением возрос с 42,1% в 1991–1992 гг. до 55,1% в 1997 г., но не увеличился в 2005 г. (53,4%).<sup>19</sup> **Частота развития церебрального паралича в когорте 2005 г. была ниже, чем у родившихся в штате Виктория в 1990-е гг. (9,8% в 2005 г. в сравнении с 12% в 1997 г.).** Одним из возможных объяснений этому может быть то, что **большинство выживших новорожденных получали кофеин (который, как известно, уменьшает частоту развития церебрального паралича у самых глубоко недоношенных новорожденных<sup>20</sup>)** в 2005 г., но не в 1990-е. Другим возможным объяснением является то, что частота использования глюкокортикоидов в постнатальном периоде значительно уменьшилась после начала 2000-х гг. в сравнении с 1900-ми. Как известно, глюкокортикоиды в этот период могут являться причиной развития церебрального паралича<sup>21</sup>.

### **СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ РЕГИОНАЛЬНЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ**

В обзоре выживаемости новорожденных при экстремально ранних преждевременных родах в Северной Америке ни одно исследование не было региональным или когортным популяционным, что не позволяло сравнивать его с исследованием VICS в штате Виктория. Два региональных когортных исследования Великобритании показали более низкую выживаемость по неделям гестации, чем наше исследование. В регионе Великобритании Трент, имеющем рождаемость, сходную со штатом Виктория (60 000), выживаемость к моменту выписки домой в когорте 1994–1997-х гг. составила 14% на сроке 23 нед, 26% — на сроке 24 нед, 41% — на сроке 25 нед, 61% — на сроке 26 нед, 75% — на сроке 27 нед и 85% — на сроке 28 нед<sup>23</sup>. За тот же период выживаемость в когорте исследования VICS составила 25% при родах

в 23 нед, 46% — в 24 нед, 79% — в 25 нед, 85% — в 26 нед, 82% — в 27 нед и 91% — при родах в 28 нед. Исследование EPICure предоставило информацию о результатах наблюдения в течение 2,5 лет за детьми, родившимися на сроке гестации 23–25 нед в Великобритании в 1995 г.<sup>24</sup> Сравнение данных когорт исследования VICS до исследования EPICure (1991–1992) и после него (1997) представлено в табл. 36.4. Австралийская когорта 1991–1992-х гг., которая отбиралась за 3 года до когорты 1995 г. в Великобритании, имела более высокую выживаемость. Выживаемость детей при рождении на сроке гестации 23–25 нед в Австралийской когорте 1997 г. была более чем в 2 раза выше, чем в Великобритании (69 в сравнении с 29%) (см. табл. 36.4). Госпитальная выживаемость, описанная в региональной когорте в Нидерландах и касающаяся рождения детей в 1995 г., была чрезвычайно низкой. Большинство детей в этом исследовании родились на сроке гестации 23–24 нед, и смерть произошла до поступления в отделение реанимации новорожденных. Выживаемость в этом исследовании составила 2% на сроке гестации 23 нед, 3% — на сроке 24 нед, 29% — 25 нед и 54% — 26 нед<sup>25</sup>. Выживаемость без развития инвалидности составила 23% в исследовании EPICure<sup>24</sup> в сравнении с 48% в исследовании VICS в 1997 г. Для когорты исследования VICS, набранной в 2005 г., выживаемость в течение 2 лет стабилизировалась на уровне детей с экстремально низкой массой тела в конце 1990-х гг. Выжившие в 2005 г. имели более низкую частоту развития выраженной задержки роста и тяжелой инвалидности в сравнении с концом 1990-х, но общая выживаемость без развития инвалидности оставалась сходной с уровнем 1990-х гг. Отмечается одна общая тенденция на протяжении длительного периода времени, от 1970-х до 2005 г., заключающаяся в снижении частоты развития слепоты у выживших новорожденных (с 6% в 1979–1980 гг. до 0% в 2005)<sup>7</sup>. Исследование EPICure<sup>2</sup> в Великобритании привело данные о детях, рожденных живыми на сроке гестации 23–26 нед в 2006 г.<sup>26, 27</sup>. Оно показало, что как общая выживаемость, так и выживаемость без развития инвалидности увеличились с 1995 г., однако все еще были ниже, чем в исследовании VICS, проведенном в 2005 г. (см. табл. 36.4).

Таблица 36.4

**Сравнение данных популяционного исследования новорожденных в штате Виктория (VICS) и данных исследования EPICure для новорожденных, родившихся на сроке гестации 23–25 нед**

Характеристики новорожденных	VICS, 1991–1992	EPICure, 1995	VICS, 1997	VICS, 2005	EPICure, 2006
Частота выживаемости, %	38	29	69	64	51
23 нед	10	10	41	22	19
24 нед	33	26	41	51	40
25 нед	58	43	73	67	66
Выживание без инвалидности, %	54	23	48	51	34

Другие исследования также предоставили долгосрочные результаты когорт детей, рожденных в 2000-е гг., в зависимости от массы тела. Вильсон-Костелло (*Wilson-Costello*) и соавт.<sup>28</sup> опубликовали результаты крупного одноцентрового неконтролируемого исследования исходов для новорожденных

с экстремально низкой массой тела, рожденных в 2000–2005-х гг., в сравнении с когортами 1980-х и 1990-х. В их когорте из 223 новорожденных выживаемость составила 71% в течение 20 мес, что сходно с данными когорты VICS в 2005 г. Выживаемость также стабилизировалась с 1990-х гг. Томмиска (Tommska) и соавт.<sup>29</sup> сравнили данные Финского национального регистра новорожденных с экстремально низкой массой тела, рожденных в 1996–1997 гг., с рожденными в 1999–2000-х гг. Выживаемость, частота развития церебрального паралича и слепоты за это время существенно не изменились. Контрольные данные были недоступны<sup>29</sup>. В противоположность результатам исследования в штате Виктория швейцарское популяционное исследование показало увеличение выживаемости новорожденных с экстремально ранними преждевременными родами на пределе жизнеспособности (22–25 нед) между 2000–2001 и 2003–2004 гг. Выживаемость возросла от 31 до 40% с наиболее значимым увеличением на сроке гестации 25 нед. Данных контрольной группы и долгосрочных результатов не представлено<sup>30</sup>.

## ЭТИЧЕСКИЕ ДИЛЕММЫ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНО РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Этические проблемы выбора случаев отказа от лечения при уходе за экстремально недоношенными новорожденными возникают в том случае, когда клинические решения должны приниматься после рождения живого ребенка и касаются продолжения или прекращения интенсивной терапии<sup>31</sup>. Исследования показали большую вариабельность отношения врачей к тактике и стратегии ведения глубоко недоношенных новорожденных. Как у акушеров-гинекологов, так и у неонатологов существует тенденция недооценивать потенциал выживания и переоценивать риски инвалидизации экстремально недоношенных новорожденных<sup>32–34</sup>. Эта проблема становится особенно актуальной для пациенток, которые уже имеют потерю большого числа беременностей, и ребенок с экстремально низкой массой тела может быть единственным живым ребенком, которого сможет иметь такая пара. Многие неонатологи продолжают выборочно реанимировать глубоко недоношенных детей при рождении, а это означает, что иногда родившегося живым новорожденного оставляют умирать без реанимационных мероприятий. Если врач считает, что новорожденный имеет мало шансов на выживание или жизнь без инвалидности, существует вероятность, что оказание интенсивной помощи будет отложено или проведено не в полном объеме. Фактически можно считать, что врач накликал беду<sup>35</sup>. Более показателен национальный опрос 2000 г. как более активная тактика реанимационных мероприятий врачами — акушерами-гинекологами и неонатологами в Австралии (табл. 36.5)<sup>33,34</sup>.

Таблица 36.5

**Доля австралийских врачей, которые рекомендовали бы родителям, чтобы их глубоко недоношенный ребенок был реанимирован после рождения**

Специалисты	22 нед	23 нед	24 нед	25 нед
Акушеры-гинекологи	9%	33%	59%	79%
Неонатологи	13%	48%	92%	100%

## РЕШЕНИЕ ОБ ОТКАЗЕ ОТ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

В большинстве специализированных перинатальных центров в развитых странах все новорожденные с массой тела при рождении более 500 г или сроком гестации 24 нед и более получают реанимационную помощь. Мы привели информацию, согласно которой в медицинском центре Монаш (*Monash*) в Австралии 10% из 442 новорожденных с экстремально низкой массой тела и сроком гестации при рождении 23–28 нед за 10-летний период (1977–1986) не получали реанимационной помощи. При этом 4% из них имели грубые мальформации, а 6% признаны нежизнеспособными, в связи с чем реанимационные мероприятия считались необоснованными или неэффективными<sup>36</sup>. Доля живых новорожденных, которым врачи не проводили реанимационных мероприятий, составила 37% при рождении на сроке гестации 23 нед, 17% — 24 нед, 8% — 25 нед, 1% — 26 нед, 1% — 27 нед и 0% при рождении на сроке гестации 28 нед и более. Такой подход к интенсивной терапии считался опережающим свое время даже в развитых странах 20–30 лет назад<sup>37</sup>. В аналогичный период времени, в 1977–1986 гг., в другом специализированном перинатальном центре, в нескольких километрах от медицинского центра Монаш, 42% сходных живых новорожденных, родившихся на сроке гестации 24–26 нед, не получали интенсивной терапии, и все они умерли<sup>36</sup>. Это привело к снижению выживаемости новорожденных, родившихся на сроке 23–26 нед, в сравнении с центром Монаш (29 против 44%), в то время как выживаемость новорожденных, которым оказывалась реанимационная помощь, была сходной. Наша практика в 1990-е гг. строилась в соответствии с руководством, опубликованным Королевским колледжем педиатрии и здоровья детей и изданным в 1997 г., в котором утверждалось, что воздерживаться от интенсивной терапии новорожденных, рожденных на сроке гестации 23 нед и массой более 500 г, нецелесообразно<sup>38</sup>. В развитых странах даже сегодня существует общий консенсус, который гласит, что оказание помощи ребенку, рожденному на сроке 22 нед, проводится по желанию родителей и в основном заключается в паллиативной помощи; при рождении на сроке 23 нед проводить лечение не следует; при рождении на сроке 24 нед рекомендовано начать реанимационные мероприятия, если родители или врачи считают, что для этого есть показания, но без интенсивной терапии; в то время как при рождении на сроке 25–26 нед родителей необходимо убеждать в подписании согласия на интенсивную терапию<sup>39–41</sup>.

## РЕШЕНИЕ О ПРЕКРАЩЕНИИ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Однако активная политика начала реанимационных мероприятий должна учитывать, что на более поздней стадии лечения новорожденного может возникнуть потребность принять решение об отказе от интенсивной терапии. В случае, если в последующем клиническое состояние новорожденного указывает на то, что дальнейшие усилия по его лечению бессмысленны, необходимо прекратить интенсивную терапию и оказывать паллиативную помощь, которая направлена на купирование клинических симптомов и создание комфортного состояния для новорожденного. Такой подход, называемый индивидуальной прогностической стратегией, выступает в качестве приемлемого и предпочтительного режима работы отделения реанимации новорожденных, одобренного Канадским обществом педиатров и Американской академией педиатрии<sup>42,43</sup>. Неонатолог играет ведущую роль в защите прав

ребенка на оказание медицинской помощи и консультировании родителей, в то время как родители выступают в роли судьи для ребенка. Сдвиг акцентов с лечебной на паллиативную помощь требует взаимопонимания между всеми лицами, оказывающими интенсивную терапию новорожденному, а также согласия родителей, которые должны активно участвовать в процессе принятия решений. В медицинском центре Монаш в течение 8 лет, с 1981 по 1987 г., интенсивная терапия до момента смерти была прекращена у 65% из 316 умерших детей<sup>44</sup>. Для 70% этих детей смерть считалась неизбежной на протяжении короткого периода времени даже при продолжающейся интенсивной терапии. У оставшихся риск серьезного повреждения головного мозга считался настолько большим, что **смерть была предпочтительнее жизни с тяжелой инвалидностью**. Таким образом, в нашем отделении продолжение интенсивной терапии до самой смерти встречается редко и происходит только в одном случае из трех. Этот опыт не уникален, так как исследования, проведенные в других развитых странах, показали, что в 30–80% всех смертей в отделении интенсивной терапии целесообразно прекратить интенсивную терапию до момента смерти<sup>45–47</sup>. По данным некоторых центров, основным видом смерти в отделении интенсивной терапии было прекращение поддерживающей жизни терапии<sup>48</sup>.

Существуют три клинические ситуации, в которых возможно принятие решения об отказе от интенсивной терапии. Во-первых, мало кто будет спорить, что отказ от реанимации морально и этически приемлем, когда смерть считается неизбежной и новорожденный находится в процессе умирания, несмотря на проводимое лечение. Интенсивная терапия в таком случае рассматривается как бесполезный расход материальных ресурсов, а не как мероприятия, направленные на пользу новорожденного. Примером этой категории могут быть дети с тяжелой дыхательной недостаточностью или фульминантным сепсисом, которые имеют постоянную или прогрессирующую гипоксию, ацидоз, артериальную гипотензию и не реагируют на искусственную вентиляцию легких и инотропную поддержку. Таким детям не имеет смысла продолжать оказывать бесполезную медицинскую помощь, так как ребенок с прогрессирующей полиорганной недостаточностью не выживет даже при продолжении сердечно-легочной реанимации. Во-вторых, целесообразно рассмотреть отказ от реанимационных мероприятий даже в тех случаях, когда смерть не является неизбежной, но существует значительный риск развития тяжелой физической и умственной инвалидности ребенка. Такое решение не должно вызывать моральные и этические проблемы, если развитие самосознания и преднамеренных действий будет практически невозможным или перспектив того, что ребенок когда-либо сможет существовать самостоятельно, нет. Одним из примеров этого может служить глубоко недоношенный ребенок с большими двусторонними паренхиматозными кровоизлияниями, инфарктами и/или лейкомаляцией головного мозга. В-третьих, более спорным является вопрос, когда выживание на фоне лечения будет связано с развитием умеренной инвалидности, но новорожденный, скорее всего, будет страдать от постоянных болей, ему будут требоваться постоянные госпитализации и инвазивное лечение на протяжении всей жизни, а смерть наступит рано — в детском возрасте или в начале взрослой жизни. Подобная ситуация может возникнуть в том случае, когда у преждевременно рожденного ребенка с тяжелым хроническим поражением легких без реакции на использование дексаметазона или

без перспектив снятия с аппарата искусственной вентиляции легких все еще имеется экспериментальная возможность — трансплантация легких.

Один принцип, на котором основываются все рекомендации руководств, разработанных в Великобритании, Канаде, США и Австралии, заключается в том, что, если продолжение жизни ребенка на фоне лечения является более неблагоприятным исходом, чем смерть, принцип «Прежде всего не навреди!» накладывает на неонатолога профессиональную, нравственную и гуманную обязанность продолжить или прекратить лечение.

Новорожденный не может получить пользы от подобного вида лечения, а смерть является не самым худшим результатом для него в том случае, если он не может быть спасен от необратимого ухудшения на фоне проводимого лечения, жизнь не может быть продолжена без серьезных нейросенсорных последствий и есть перспектива постоянной боли и страданий. Большинство согласится, что, когда процесс умирания искусственно затягивается, вред от продолжения лечения превышает любую потенциальную пользу. Тем не менее решения, основанные на мыслях о качестве жизни, сложнее, поскольку существуют неизбежные ошибки в прогнозировании риска тяжелой инвалидности.

### МЕДИКО-ПРАВОВОЙ ВЗГЛЯД

Очень небольшое число случаев отказа от лечения попало в суд. Считается целесообразным принимать такие трудные решения в рамках отношений между новорожденным, неонатологом и родителями; опыт показал, что необходимо совместное участие всех сторон. Правовая позиция признает важность соблюдения решения родителей, но подчеркивает, что суд имеет право вмешаться и отменить подобное решение, если это необходимо для защиты высших интересов ребенка. Британская правовая система, например, оставила в силе возможность селективного отказа от лечения в трех категориях новорожденных, указанных ранее. Во-первых, селективный отказ от лечения был признан юридически приемлемым, когда смерть ребенка неизбежна вследствие развития гидроцефалии у недоношенного ребенка, находящегося в агональном состоянии. Во-вторых, правовой приоритет обоснован для селективного отказа от лечения у ребенка с тяжелым повреждением мозга, без риска смерти или возникновения выраженных болей, при наличии риска развития множественных ограничений нейросенсорных возможностей, о чем должно быть упомянуто в суде. В-третьих, селективный отказ от лечения считается законным у ребенка, когда польза от жизни на фоне проводимого лечения не превышает бремени ужасной жизни на фоне болей и страданий.

### ПРОЦЕСС ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

**Необходимо подчеркнуть важность уменьшения медицинского патернализма и более информированного участия родителей в процессе принятия решений селективного отказа от лечения.** Неонатолог никогда не должен принимать односторонних решений в отношении права на смерть. Адекватный и постоянный контакт с родителями, который осуществляют врачи и медицинские сестры, должен устанавливаться с момента поступления ребенка в отделение, что способствует установлению доверия между родителями и персоналом независимо от результата лечения<sup>49</sup>. Политика свободного посещения

членами семьи обязательна для установления такого контакта<sup>50</sup>. Неонатолог всеми возможными методами должен давать родителям реалистичную оценку клинического состояния новорожденного. Медицинские факты необходимо сообщать честно, будучи отзывчивым и заботливым советчиком. Часто информация должна быть повторена другими членами медицинского персонала. В противном случае непонимание и нереалистичные ожидания могут привести к путанице, подозрениям, горечи и откровенной враждебности. Как и в большинстве медицинских решений, принятых неонатологом, которые требуют информированного согласия родителей, большая часть обсуждения селективного отказа от лечения зависит от доверия к знаниям, суждениям и опыту врача. Когда между сотрудниками отделения реанимации новорожденных достигается консенсус о необходимости селективного отказа от лечения ребенка, требуется встреча с родителями для обсуждения сложившейся ситуации и принятия решения. В этих встречах, как правило, принимают участие родители, лечащий врач-неонатолог, медицинская сестра и немедицинский сотрудник, который выступает в качестве защитника родителей, например, социальный работник. Способы сведения к минимуму нерешаемых разногласий и увеличения до максимума вероятности справедливого этического вывода представлены выше<sup>51</sup>.

Принципы, характеризующие клиническую практику и процесс принятия решений, должны быть одинаковыми для развитых и развивающихся стран. Но в развивающихся странах в них должно быть как можно меньше медицинского патернализма и больше информированного участия родителей. Связь между медицинским персоналом и родителями в развивающихся странах менее адекватна по сравнению с развитыми странами. В большинстве развитых стран интенсивная терапия всем новорожденным, рожденным на сроке гестации 24 нед, оказывается постоянно. Однако ограниченные ресурсы в развивающихся странах требуют определения другой точки начала интенсивной терапии, которыми могут быть срок 26 или 28 нед гестации<sup>52</sup>. При ПНБ во внимание должны быть приняты дополнительные факторы, так как родители уже могли иметь в анамнезе потери беременности, не достигшие такого срока гестации. Именно поэтому в дальнейшем у них могут вновь возникнуть потери беременности и они не смогут достигнуть такого срока гестации еще раз.

### ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

Обязанности неонатолога не заканчиваются на принятии решения о селективном отказе от интенсивной терапии. Принципы и руководства по паллиативной помощи требуют, чтобы основные элементы ухода были продолжены с акцентом на обеспечение комфортного состояния ребенка. Электронный мониторинг физиологических параметров, диагностические исследования (например, рентгенография и анализ крови), лекарственная терапия (включая кислород и антибиотики) и лечебные процедуры (включая, реанимационные мероприятия, все формы вспомогательной вентиляции легких и внутривенные инъекции), которые могут продлить процесс умирания, должны быть прекращены. Длительная процедура отмены искусственной вентиляции, определяемая как ступенчатое или постепенное уменьшение параметров вентиляции в течение часа, считается нецелесообразным. Затягивание этого процесса может только продлить процесс умирания и любых сопутствующих страданий. **Аргументы, согласно которым внезапное прекращение искусственной вентиляции**

напоминает умышленное убийство, не имеет оснований, так как в любом случае лечение, от которого зависит жизнь ребенка, прекращено, и смерть является ожидаемым результатом. Ребенок должен получать питание в обычной кроватке, обогрев осуществляется легкой одеждой. Если у ребенка развиваются явные признаки резкого ухудшения состояния, необходимо использовать симптоматические мероприятия, такие как аспирация отделяемого ротоглотки и седация обычными терапевтическими дозами морфина по потребности, даже если устранение боли может непреднамеренно сократить процесс умирания.

Спорным вопросом является использование энтерального питания и гидратации при оказании паллиативной помощи. Недоношенный или больной новорожденный требует кормления через зонд, хотя некоторые считают, что это является частью лечения, и поэтому эта процедура должна быть прекращена во время оказания паллиативной помощи. Другие же считают кормление элементом основного ухода, который должен быть продолжен в любом случае<sup>53</sup>. Ряд судебных процессов поддержал отмену питания, приравнивая искусственное введение питательных веществ к прочим медицинским процедурам. В британском суде была установлена законность отказа от питания через зонд. Тем не менее большинство неонатологов считают необходимым продолжить кормление через зонд, даже если отказ от него будет считаться законным и обоснованным интересами ребенка. Существует очевидное восприятие морального различия между прекращением респираторной поддержки и отказом от введения жидкости и питательных веществ при селективном отказе от интенсивной терапии. Основополагающим является принцип, что питание и введение жидкости могут быть продолжены или отменены в зависимости от комфорта ребенка.

Родителям должно быть выделено тихое место, чтобы они могли находиться рядом с ребенком во время умирания. Они могут выразить желание, чтобы присутствовали другие члены семьи и религиозные советники. Концепция хосписа применительно к неонатологической службе осуществляется путем предоставления семейной палаты, которая должна быть индивидуальной, но расположена близко к отделению интенсивной терапии. В уходе за ребенком семье должен помогать обученный персонал<sup>55,56</sup>. Такая программа позволяет персоналу лучше справляться с процессом умирания ребенка, которому проводится селективный отказ от лечения, и облегчает состояние скорбящих родителей. При определенных обстоятельствах при отказе от интенсивной терапии ребенок может быть выписан домой, так как в таком случае смерть может произойти в более комфортной среде для семьи.

## ВЫВОДЫ

При активной политике реанимационных мероприятий при рождении и их быстром начале определяется улучшение выживаемости глубоко недоношенных детей, в том числе тех, кто родился во II триместре беременности. В региональном популяционном исследовании, штат Виктория (Австралия), большое число детей, родившихся живыми, получали интенсивную терапию на протяжении 20 лет, при этом выживаемость постепенно возрастала во всех весовых группах, в том числе детей с экстремально низкой массой тела при рождении, включая тех, кто родился с пограничным сроком жизнеспособности до 23 нед. Выживаемость с поправкой на качество жизни также

постепенно возрастала, а значительные успехи увеличения выживаемости не сопровождалась ростом выживаемости с развитием в последующем инвалидности. Экономическая эффективность и соотношение стоимости и качества в целом оставались стабильными с ростом эффективности выхаживания маловесных детей, особенно в условиях специализированных перинатальных центров с программой **регионализации перинатальной и неонатальной помощи**. Многоцентровое сотрудничество позволяет провести долгосрочное исследование географических популяционных когорт, что обеспечивает получение уникальной информации, получить которую при исследовании в одном учреждении невозможно. Эти данные являются жизненно важными для ответа на такие вопросы, как, например: «Какова должна быть минимальная масса плода, чтобы оказывать ему реанимационные мероприятия?» Показатели качества больше зависят от комплексной организации эффективной системы перинатальной помощи в географически определенном регионе, чем от внедрения дорогостоящих высоких технологий лечения в пределах одного отделения интенсивной терапии новорожденных.

Среди многих этических проблем новорожденных, с которыми неонатологи сталкиваются постоянно, стоит вопрос о селективном отказе от лечения, т.е. клиническое решение, принятое после рождения живого ребенка, либо приостановить, либо прекратить лечение в определенных клинических ситуациях. Если врачи считают, что новорожденный имеет мало шансов на выживание без развития в последующем выраженной инвалидизации, они могут оказывать медицинскую помощь не в полную силу. Получается, что врач сам накликал беду. Политика установления критериев жизнеспособности для начала лечения должна быть выработана с учетом надлежащего рассмотрения культурных, социальных и экономических факторов, действующих в развитых и развивающихся странах. Есть новорожденные, у которых после начала интенсивной терапии клиническое течение их заболевания будет указывать на то, что дальнейшее лечение тщетно или не приносит эффекта. В таких случаях также должна быть разработана политика установления критериев прекращения лечения, что позволит обеспечить в таких случаях надлежащее использование паллиативной помощи. Клинические ситуации, в которых принимается решение о селективном отказе от лечения, включают случаи, когда: 1) несмотря на лечение, смерть новорожденного неизбежна; 2) смерть не является неизбежной, но существует высокий риск тяжелой физической или умственной инвалидности ребенка при выживании; 3) возможна выживаемость новорожденного при умеренной инвалидности, но ребенок, вероятно, будет испытывать постоянную боль и страдание, и ему постоянно будут требоваться повторные госпитализации и инвазивное лечение с последующей ранней смертью в детском возрасте\*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Consultative Council on Obstetric and Paediatric Mortality and Morbidity // Annual Report for the Year 2009. Melbourne : Health Department of Victoria, 2009.
2. Kitchen W.H., Campbell N., Drew J.H. et al. Provision of perinatal services and survival of extremely low birth weight infants in Victoria // Med. J. Aust. 1983. Vol. 2. P. 314–318.

\* Этот вопрос в РФ до настоящего времени труднорешаем как в силу отсутствия законодательной базы, так и в силу этического неприятия отказа от лечения. — *Примеч. ред.*

3. Roberts G., Burnett A.C., Lee K.J. et al. Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163. P. 1008–1013.
4. Lumley J., Kitchen W.H., Roy R.N.D. et al. The survival of extremely low birth weight infants in Victoria: 1982–85 // *Med. J. Aust.* 1988. Vol. 149. P. 242–246.
5. Lumley J., Kitchen W.H., Roy R.N.D. et al. Method of delivery and resuscitation of very low birth weight infants in Victoria: 1982–85 // *Med. J. Aust.* 1990. Vol. 152. P. 143–146.
6. Doyle L.W. Changing availability of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades // *Med. J. Aust.* 2004. Vol. 181. P. 136–139.
7. Doyle L.W., Roberts G., Anderson P.J. Changing long-term outcomes for infants 500–999 g birth weight in Victoria, 1979–2005 // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* Ed. 2011. Vol. 96. P. 443–447.
8. Victorian Infant Collaborative Study Group. Improving the quality of survival for infants of birth weight <1000 g born in non-Level III centres in Victoria // *Med. J. Aust.* 1993. Vol. 158. P. 24–27.
9. Roberts G., Anderson P.J., Doyle L.W. Neurosensory disabilities at school age in geographic cohorts of extremely low birth weight children born between the 1970s and the 1990s // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154. P. 829–834.
10. Victorian Infant Collaborative Study Group. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: II. Efficiency // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. P. 510–514.
11. Yu V.Y.H., Davis N.G., Mercado M.F. et al. Subsequent pregnancy following the birth of an extremely low birth-weight infant // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1986. Vol. 26. P. 115–119.
12. Yu V.Y.H., Doyle L.W. Survival and disabilities in extremely tiny babies // *Semin. Neonatol.* 1996. Vol. 1. P. 257–265.
13. Yu V.Y.H., Carse E.A., Charlton M.P. Outcome of infants born at less than 26 weeks gestation // *Current Topics in Neonatal Care* / eds N. McIntosh, T. Hansen. Philadelphia : Saunders, 1996. P. 67–84.
14. Yu V.Y.H. *The Extremely Tiny Baby.* London : Saunders, 1996.
15. Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome to five years of age of children 24–26 weeks' gestational age born in the State of Victoria // *Med. J. Aust.* 1995. Vol. 163. P. 11–14.
16. Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 2 years of children 23–27 weeks' gestation born in Victoria in 1991–92 // *J. Paediatr. Child Health.* 1997. Vol. 33. P. 161–165.
17. Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcome at 5 years of age of children 23–27 weeks' gestation: Refining the prognosis // *Pediatrics.* 2001. Vol. 108. P. 134–141.
18. Doyle L.W., Victorian Infant Collaborative Study Group. Neonatal intensive care at borderline viability — is it worth it? // *Early Hum. Dev.* 2004. Vol. 80. P. 103–113.
19. Doyle L.W., Roberts G., Anderson P.J. Outcomes at age 2 years of infants <28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005 // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 156. P. 49–53.
20. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1893–1902.
21. Doyle L.W., Halliday H.L., Ehrenkranz R.A. et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: Effect modification by risk for chronic lung disease // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. P. 655–661.
22. Lorenz J.M. The outcome of extreme prematurity // *Semin. Perinatol.* 2001. Vol. 25. P. 348–359.
23. Draper E.S., Manktelow B., Field D.J. et al. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: Retrospective population based study // *Br. Med. J.* 1999. Vol. 319. P. 1093–1097.
24. Wood N.S., Marlow N., Costeloe K. et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 378–384.
25. den Ouden A.L., van Baar A.L., Dorrepaal C.A. et al. Overlevingskans van zeer immature pasgeborenen in Nederland // *Tijdschr. Kindergeneesk.* 2000. Vol. 142. P. 241–246.

26. Costeloe K.L., Hennessy E.M., Haider S. et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: Comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies) // *BMJ*. 2012. Vol. 345. Article ID e7976.
27. Moore T., Hennessy E.M., Myles J. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies // *BMJ*. 2012. Vol. 345. Article ID e7961.
28. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N. et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002 // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119. P. 37–45.
29. Tommiska V., Heinonen K., Lehtonen L. et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000 // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119. P. 29–36.
30. Fischer N., Steurer M.A., Adams M. et al. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age <26 weeks) in Switzerland: Impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*. Ed. 2009. Vol. 94. P. 407–413.
31. Yu V.Y.H. The extremely low birth weight infant: An ethical approach to treatment // *Aust. Paediatr. J.* 1987. Vol. 23. P. 97–103.
32. de Garis C., Kuhse H., Singer P. et al. Attitudes of Australian neonatal paediatricians to the treatment of extremely preterm infants // *Aust. Paediatr. J.* 1987. Vol. 23. P. 223–226.
33. Mulvey S., Partridge J.C., Martinez A.M. et al. The management of extremely premature infants and the perceptions of viability and parental counselling practices of Australian paediatricians // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. Vol. 41. P. 269–273.
34. Munro M., Yu V.Y.H., Partridge J.C. et al. Antenatal counselling, resuscitation practices and attitudes among Australian neonatologists towards life support in extreme prematurity // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. Vol. 44. P. 275–280.
35. Martinez A.M., Partridge J.C., Yu V.Y.H. et al. Physician counseling practices and decision-making for extremely low birth weight infants in the Pacific Rim // *J. Paediatr. Child Health*. 2005. Vol. 41. P. 209–214.
36. Yu V.Y.H., Gomez J.M., Shah V. et al. Survival prospects of extremely preterm infants: A 10-year experience in a single perinatal centre // *Am. J. Perinatol.* 1992. Vol. 9. P. 164–169.
37. Yu V.Y.H. Selective non-treatment of newborn infants // *Med. J. Aust.* 1994. Vol. 161. P. 627–629.
38. RCPCH Ethic Advisory Committee. *Withholding or Withdrawing Life Saving Treatment in Children. A Framework for Practice*. London : Royal College of Paediatrics and Child Health, 1997.
39. Rennie J.M. Perinatal management at the lower margin of viability // *Arch. Dis. Child*. 1996. Vol. 74. P. F214–F218.
40. Lui K., Bajuk B., Foster K. et al. Perinatal care at the borderlines of viability: A consensus statement based on a NSW and ACT consensus workshop // *Med. J. Aust.* 2006. Vol. 185. P. 495–500.
41. Wilkinson A.R., Ahluwalia J., Cole A. et al. Management of babies born extremely preterm at less than 26 weeks of gestation: A framework for clinical practice at the time of birth // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal* Ed. 2009. Vol. 94. P. 2–5.
42. Fetus and Newborn Committee, Canadian Pediatric Society; Maternal-Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Management of the woman with threatened birth of an infant of extremely low gestational age // *Can. Med. Assoc. J.* 1994. Vol. 151. P. 547–553.
43. AAP Committee on Bioethics. Ethics and the care of critically ill infants and children // *Pediatrics*. 1996. Vol. 98. P. 149–152.
44. Carse E.A., Yu V.Y.H. Deaths following withdrawal of treatment in a neonatal intensive care unit // *Proceedings of the 5th Congress of the Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies* / ed. G.K. Wiknjosastro. Denpasar : Perinatal Society of Indonesia, 1988. P. 55.

45. Whitelaw A. Death as an option in neonatal intensive care // *Lancet*. 1986. Vol. 2. P. 328–331.
46. Kelly N.P., Rowley S.R., Harding J.E. Death in neonatal intensive care // *J. Paediatr. Child Health*. 1994. Vol. 30. P. 419–422.
47. Eventov-Friedman S., Kanevsky H., Bar-Oz B. Neonatal end-of-life care: A single-center NICU experience in Israel over a decade // *Pediatrics*. 2013. Vol. 131. P. e1889–e1896.
48. Weiner J., Sharma J., Lantos J. et al. How infants die in the neonatal intensive care unit: Trends from 1999 through 2008 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165. P. 630–634.
49. Yu V.Y.H. Caring for parents of high-risk infants // *Med. J. Aust.* 1977. Vol. 2. P. 534–537.
50. Yu V.Y.H., Jamieson J., Astbury J. Parents' reactions to unrestricted parental contact with infants in the intensive care nursery // *Med. J. Aust.* 1981. Vol. 1. P. 294–296.
51. Tripp J., McGregor D. Withholding and withdrawing of life sustaining treatment in the newborn // *Arch. Dis. Child*. 2006. Vol. 91. P. F67–F71.
52. Partridge J.C., Martinez A.M., Nishida H. et al. International comparison of care for very low birth weight infants: Parents' perception of counseling and decision-making // *Pediatrics*. 2005. Vol. 116. P. 263–271.
53. Doyal L., Wilsher D. Towards guidelines for withholding and withdrawal of life prolonging treatment in neonatal medicine // *Arch. Dis. Child*. 1994. Vol. 70. P. F66–F70.
54. Mirale E.D., Mahowald M.B. Withholding nutrition from seriously ill newborn infants: A parent's perspective // *J. Pediatr.* 1988. Vol. 113. P. 262–265.
55. Yu V.Y.H. Death as an option in the neonatal intensive care unit. The ethics of withdrawal of life-support // *Psychosomatic Aspects of Reproductive Medicine and Family Planning* / eds G.D. Burrows, O.M. Petrucco, D. Llewellyn-Jones. Melbourne : York Press, 1987. P. 112–119.
56. Whitfield J.M., Siegel R.E., Glick A.D. et al. The application of hospice concepts to neonatal care // *Am. J. Dis. Child*. 1982. Vol. 136. P. 421–424.

## **АКУШЕРСКИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Говард Дж.А. Карп

### **ВВЕДЕНИЕ**

Большинство работ по изучению ПНБ сосредоточено на анализе причин, прогнозе, лечении и определении вероятности последующего рождения живого ребенка. Однако эти пациентки представляют группу высокого риска по развитию акушерских осложнений, таких как кровотечения, аномалии плода, преэклампсия, задержка роста (ЗРП), преждевременные роды и перинатальная смертность. Следовательно, пренатальное наблюдение должно быть построено с учетом этих осложнений. **Неясно, имеют ли акушерские осложнения на поздних сроках беременности отношение к конкретным состояниям, таким как АФС или врожденная тромбофилия, или они связаны непосредственно с ПНБ как с таковым.** Имеются данные, что различные вмешательства также могут влиять на возникновение поздних акушерских осложнений. К таким вмешательствам относятся иммунизация лейкоцитами отца или применение ИВВ при необъяснимых потерях беременности, использование антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) или внутривенного Ig при АФС, антикоагулянтов при врожденной тромбофилии. В этой главе дается оценка некоторых акушерских осложнений, связанных с различными формами ПНБ, а также схем лечения, которые могут быть при этом использованы.

### **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Публикации, описывающие акушерские осложнения при привычном невынашивании, основываются на тщательном изучении литературных источников, в том числе с использованием баз данных, работающих в режиме онлайн, — *Medline* и *Embase*. В качестве одного из источников данных автор использовал исходную базу данных «Группа испытуемых с привычным невынашиванием». Цифровые данные также были получены из собственной базы данных, которая содержит информацию о 3000 пациентках, посетивших клинику привычного невынашивания медицинского центра Шива, Тель-ха-Шомер, Израиль. Цифровые данные были введены в компьютерную базу данных и подвергнуты анализу.

### **СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

ОШ с 95% ДИ было рассчитано для развития акушерских осложнений, таких как вагинальное кровотечение, аномалии плода, преэклампсия, ЗРП,

перинатальная смертность, преждевременная отслойка и предлежание плаценты. Когда реальные случаи из когортных исследований оказались доступны, был подсчитан ОР. Проводилось сравнение этих показателей внутри подгрупп пациенток и после лечебных вмешательств.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ СПОНТАННЫХ АБОРТОВ

Большинство литературных источников по акушерским осложнениям были написаны в период после определения АФС, но до момента открытия врожденной тромбофилии. Реджинальд (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup> в ретроспективном наблюдательном когортном исследовании оценивали результат 175 беременностей у 97 женщин с привычным невынашиванием, у которых последующие беременности достигли и превысили срок гестации 28 нед. В то же время причины, лежащие в основе привычного невынашивания у этой группы женщин, не были обнаружены. Сравнение результатов проводилось не с контрольной группой наблюдавшихся в той же больнице пациенток, а со стандартными показателями, зарегистрированными в Шотландии между 1973 и 1979 г. Была обнаружена значимо более высокая частота встречаемости преждевременных родов, перинатальной смертности и внутриутробной задержки роста. В противоположность этому Хьюгес (*Hughes*) и соавт.<sup>2</sup> изучали акушерские исходы у 88 женщин с наличием в анамнезе трех последовательных потерь беременности и более и сравнивали результат с контрольной группой, отобранной из местной популяции беременных. Распространенность рождения плода с массой, малой для срока гестации (3,4%), преждевременных родов (12,5%), перинатальной смертности (0%) не отличалась от таковых показателей в контрольной группе. Как и в исследовании Реджинальда (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup>, никакого упоминания об АФС не было. В то же время было обнаружено повышение частоты гестационного сахарного диабета и артериальной гипертензии, обусловленной беременностью. Тулппала (*Tulppala*) и соавт.<sup>3</sup> провели проспективное исследование 32 беременностей у 63 женщин с привычным невынашиванием и представили результаты в детальном протоколе исследования с включением АФС. Отмечалось увеличение случаев внутриутробной задержки роста (20%), преждевременных родов (9,7%) и нарушения толерантности к глюкозе (22,8%). К сожалению, результаты не подвергались сравнению с данными в контрольной группе. Дживрай (*Jivraj*) и соавт.<sup>4</sup> изучали когорту из 162 женщин с ПНБ в сравнении с группой контроля и обнаружили повышение распространенности осложнений, аналогичных тем, что были получены в исследовании Реджинальда (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup>. Но, кроме того, отмечалась более высокая частота кесаревых сечений, которые были выполнены при указанных выше акушерских состояниях. Несмотря на то что данное исследование определило причину потери беременности в контрольной группе, показатели были настолько малы, что не предоставили возможность провести сравнение между различными группами пациенток. Том (*Thom*) и соавт.<sup>5</sup> при изучении свидетельств о рождении, выданных в штате Вашингтон с 1984 по 1987 г., анализировали связь между спонтанными абортами, привычным невынашиванием и неблагоприятными исходами беременности с вероятностью последующего рождения живого ребенка. Результаты, полученные при изучении 638 женщин с тремя случаями спонтанных абортов

и более, сравнивали с данными пациенток, у которых случаев спонтанных абортс ранее не было ( $n=3099$ ). У женщин с ПНБ отмечался высокий риск родов на сроке до 37-й недели гестации, предлежания плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, ягодичного предлежания плода и врожденных пороков развития. Самая недавняя серия популяционных исследований была представлена Шейнером (*Sheiner*) и соавт.<sup>6</sup> Все случаи одноплодных беременностей сравнивались в зависимости от того, наблюдались или нет в анамнезе у женщин два последовательных спонтанных аборта и более. Были изучены 154 294 одноплодные беременности, которые происходили с 1988 по 2002 г., из них 7503 наблюдались у пациенток с привычным невынашиванием. Была обнаружена связь с повторяющимися потерями беременности при следующих осложнениях: более старший возраст матери, истмико-цервикальная недостаточность, сахарный диабет, гипертензивные нарушения, предлежание и отслойка плаценты, неправильное положение плода и преждевременный разрыв плодных оболочек. У пациенток с ПНБ по сравнению с контрольной группой также отмечалось более частое применение кесарева сечения (15,9 и 10,9% соответственно) (ОШ — 1,6; 95% ДИ — 1,5–1,7). Более поздний литературный обзор, который провели Оппенрайдж (*Oppenraaij*) и соавт.<sup>7</sup> для специальной группы по изучению беременности на ранних сроках (SIGEP) ESHRE, показал, что ПНБ связано с повышенным риском преэклампсии, отслойки и предлежания плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и врожденных аномалий.

Были предприняты попытки определения общего отношения шансов для различных осложнений беременности на поздних сроках на фоне привычного невынашивания в сравнении с контролем. Серия случаев, изученная Реджинальдом (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup>, оказалась не включенной из-за отсутствия соответствующей контрольной группы. Серия Тулппала (*Tulppala*) и соавт.<sup>3</sup> также не вошла в анализ по той же причине. Остальные четыре публикации были объединены в метаанализ.

### ВАГИНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Частота кровотечений было описана только в серии Реджинальда (*Reginald*) и соавт. и процитирована Бирдом (*Beard*)<sup>8</sup>. Таким образом, рассчитать общее ОШ не удалось. Увеличение частоты вагинальных кровотечений отмечается при развивающейся беременности. Вагинальные кровотечения являются распространенными осложнениями, которые встречались у 50 из 162 женщин в серии Реджинальда (*Reginald*)<sup>7</sup> и у 102 пациенток в исследовании автора<sup>9</sup>. Причина этих кровотечений остается неясной; 75% привычных абортс происходит на фоне анэмбриональной беременности<sup>9</sup>. В то же время, когда беременность успешна и в матке находится живой эмбрион, кровотечения продолжают наблюдаться у 40–50% пациенток.

### АНОМАЛИИ

Существует небольшой объем информации об аномалиях. В исследовании Шейнера (*Sheiner*) и соавт.<sup>6</sup> сообщалось о двух аномалиях среди 29 пациенток. Несмотря на то что это очень небольшое наблюдение, количество выявленных аномалий оказалось больше, чем ожидалось. Количественный анализ в исследовании RMITG<sup>10</sup> показал, что распространенность аномалий

составляет 4%. В серии авторских исследований среди 99 развивающихся беременностей у пациенток, не получавших лечения, отмечалось три случая аномалий. В то же время ни в RMITG, ни в исследовании автора контрольная группа представлена не была. Из сообщения Тома (Thom) и соавт.<sup>5</sup> следует, что у женщин с привычными потерями беременности в анамнезе был обнаружен высокий риск рождения ребенка с врожденными пороками развития (ОР — 1,8; 95% ДИ — 1,1–3,0) в сравнении с нормальным контролем. В то же время большое количество эмбрионов с серьезными аномалиями были выявлены при потерях беременности (см. главу 11). Обычные ультразвуковые системы сканирования могут обнаруживать дополнительное количество плодов с аномалиями. Поскольку многие пациентки с пороками развития плода выбирают прерывание беременности, частота встречаемости аномалий при рождении сегодня может быть не выше, чем в общей популяции.

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Три исследования описывают распространенность сахарного диабета. Исследования, проведенные Хьюгесом (Hughes) и соавт.<sup>2</sup>, Дживраем (Jivraj) и соавт.<sup>4</sup>, а также Шейнером (Sheiner) и соавт.<sup>6</sup>, учитывая наличие в них контрольной группы, смогли определить ОШ для 7753 пациенток с ПНБ и 172 490 представительниц контрольной группы. Распространенность сахарного диабета составила 11,75% в группе пациенток с привычным невынашиванием и 4,95% в группе контроля. Обобщение ОШ представлено на рис. 37.1. Совокупное ОШ для гестационного сахарного диабета при привычных потерях беременности составило 2,30. Это значение оказалось статистически значимым (95% ДИ — 2,14–2,49). В свою очередь, по данным Тулппалы (Tulppala) и соавт.<sup>3</sup>, распространенность сахарного диабета составила 22,6% (7 из 31 тестируемых пациенток).

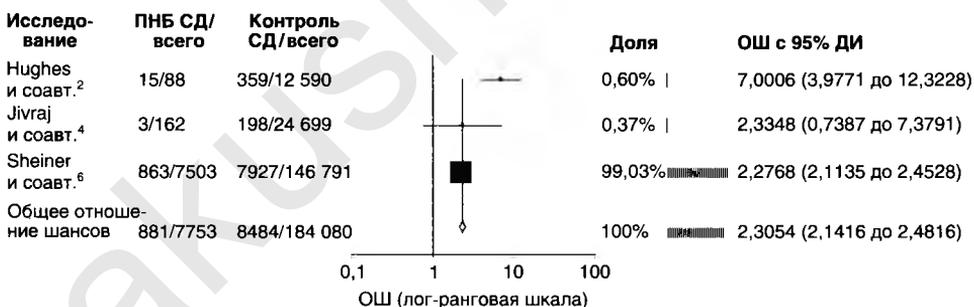


Рис. 37.1. Отношение шансов возникновения гестационного сахарного диабета при привычном невынашивании беременности

### ГИПЕРТЕНЗИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Хьюгес (Hughes) и соавт.<sup>2</sup>, Дживрай (Jivraj) и соавт.<sup>4</sup>, Том (Thom) и соавт.<sup>5</sup> и Шейнер (Sheiner) и соавт.<sup>6</sup> в своих исследованиях привели данные о распространенности артериальной гипертензии, индуцированной беременностью. Обобщенные показатели представлены на рис. 37.2. В целях получения значимого количества показатели преэклампсии и других форм гипертензии, индуцированной беременностью, были проанализированы в целом. Совокупное

ОШ составило 1,13 (95% ДИ — 1,01–1,25), что имело статистическую значимость. Ни Реджинальд (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup>, ни Тулппала (*Tulppala*) и соавт.<sup>3</sup> не привели информацию о частоте встречаемости гипертензии, индуцированной беременностью.

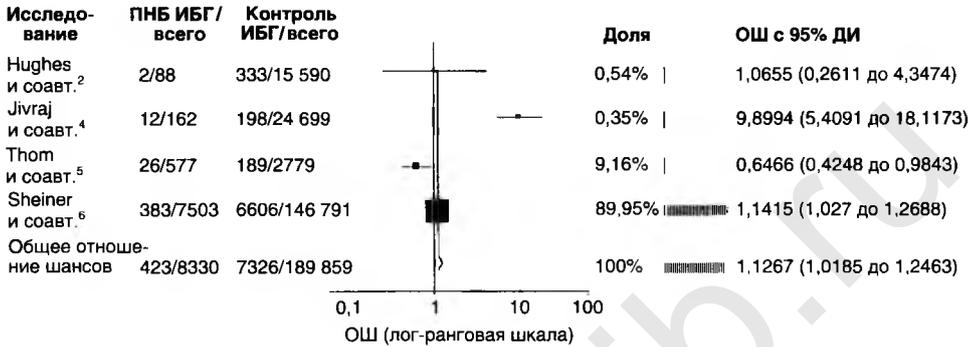


Рис. 37.2. Отношение шансов для гипертензии, индуцированной беременностью, при привычном невынашивании беременности

### ВНУТРИУТРОБНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА

Эти же четыре вышеупомянутые работы предоставили показатели по внутриутробной задержке роста плода. Том (*Thom*) и соавт.<sup>5</sup> ссылаются на ОР, равный 2,0 (95% ДИ — 1,4–2,8). Реджинальд (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup> сообщают о 33% распространенности среди 344 беременных и отмечают, что ОР был определен в сравнении с общей популяцией в Шотландии.

Тулппала (*Tulppala*) и соавт.<sup>3</sup> также сообщают о 20% распространенности (6 из 30 беременных). Однако Тулппала (*Tulppala*) объединил данные четырех работ с учетом контрольных групп, и общее значение ОР для развития внутриутробной задержки роста составило 1,26 (95% ДИ — 1,10–1,44) (рис. 37.3). В обширном популяционном датском исследовании<sup>11</sup> была определена взаимосвязь между двумя случаями потери беременности и более и внутриутробной задержкой роста (ОР — 1,4; 95% ДИ — 1,2–1,6).

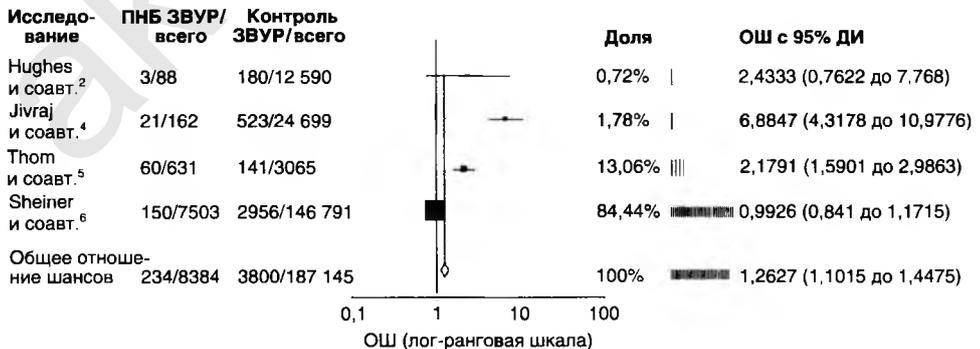


Рис. 37.3. Отношение шансов для внутриутробной задержки роста при привычном невынашивании беременности

### ОТСЛОЙКА ПЛАЦЕНТЫ

Только Том (*Thom*) и соавт.<sup>5</sup> и Шейнер (*Sheiner*) и соавт.<sup>6</sup> сообщили о высоком риске отслойки плаценты после двух спонтанных абортов и более. Ни в одной другой публикации о распространенности отслойки плаценты конкретно не упоминается. Результаты в обобщенном виде представлены на рис. 37.4. Общее ОШ составило 5,8 (95% ДИ — 5,1–6,6).

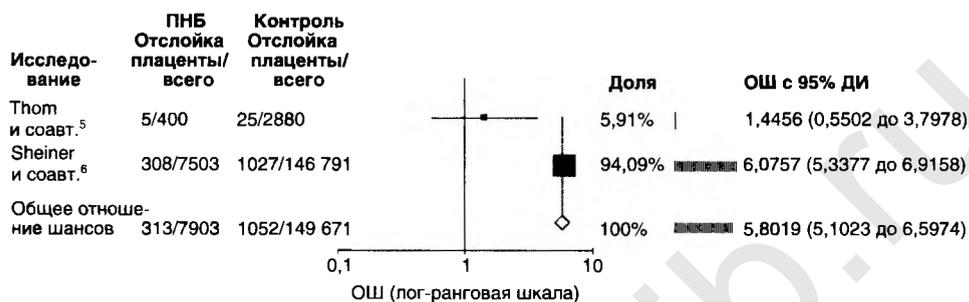


Рис. 37.4. Отношение шансов для отслойки плаценты

### ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

В исследовании, проведенном Томом (*Thom*) и соавт.<sup>5</sup>, отмечалась связь ПНБ с высоким риском предлежания плаценты (ОР — 6,0; 95% ДИ — 1,6–22,2) при последующей беременности. Ни в одной другой публикации о предлежании плаценты конкретно не упоминается. Результаты в обобщенном виде представлены на рис. 37.3.

### ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Сравнительные данные в отношении вероятности преждевременных родов получены из серии Хьюгеса (*Hughes*) и соавт.<sup>2</sup>, Дживрая (*Jivraj*) и соавт.<sup>4</sup>, а также Тома (*Thom*) и соавт.<sup>5</sup> На рис. 37.5 показаны результаты. Опять же была определена статистически значимая связь между преждевременными родами и ПНБ. Общее ОШ составило 1,74 (95% ДИ — 1,38–2,19). В исследовании, проведенном Реджинальдом (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup>, частота преждевременных родов составила 28%. ОР после сравнения с шотландскими данными за аналогичный период составил 3,3. Тулпала (*Tulppala*) и соавт.<sup>3</sup> в своей работе приводят данные о распространенности, равной 9,7%.

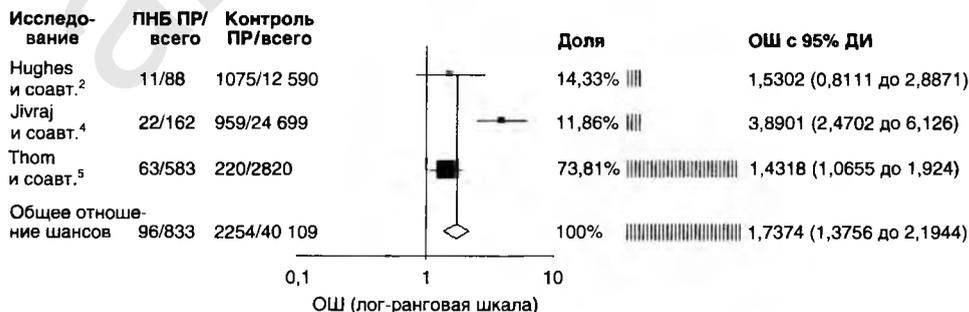


Рис. 37.5. Отношение шансов для преждевременных родов при привычном невынашивании беременности

## ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ

Вновь следует отметить тенденцию к повышенной смертности плодов новорожденных у пациенток с ПНБ с общим ОШ 1,22 (95% ДИ — 1,02–1,46). Обобщенные данные представлены на рис. 37.6. В то же время перинатальная смертность может быть искусственно снижена в результате применения акушерских пособий при других осложнениях беременности. Реджинальд (*Reginald*) и соавт.<sup>1</sup> сообщили о значимо более высоких показателях перинатальной смертности, представленной 19 случаями гибели среди 118 новорожденных (16,1%), в то время как стандартный показатель в Англии и Уэльсе за аналогичный период составил 10,1 на 1000. Тулпала (*Tulppala*) и соавт.<sup>3</sup> не предоставили данных относительно перинатальной смертности.

Следует отметить, что современная доступная литература, описывающая акушерские и неонатальные исходы беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе, указывает на относительно более неблагоприятный прогноз. В то же время непонятно, относится этот прогноз только к пациенткам, у которых есть предрасполагающие факторы, такие как АФС или врожденная тромбофилия, или также касается пациенток с необъяснимыми потерями беременности.

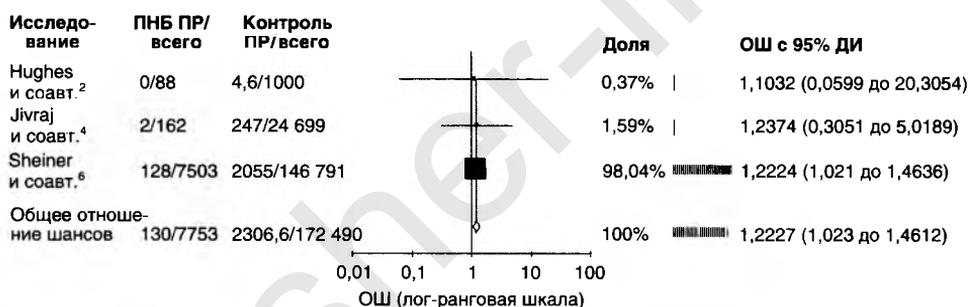


Рис. 37.6. Отношение шансов для перинатальной смертности при привычном невынашивании беременности

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

В авторской серии случаев<sup>12</sup> проводилось сравнение исходов 24 беременностей у пациенток с наличием ВАК при пяти спонтанных абортax и более в I триместре с 22 случаями беременностей у женщин без АФА также при наличии пяти спонтанных абортов и более. Последующее число потерь беременности в I триместре и частота рождения живого ребенка в обеих группах были идентичными. В то же время частота встречаемости гибели плода во II или в III триместре, внутриутробной задержки роста, необходимости индукции преждевременных родов или досрочного кесарева сечения была значимо выше у пациенток с АФС. Идентичная частота рождения живого ребенка объяснялась только применением ранних акушерских вмешательств, предупреждающих гибель плода. Другие многочисленные публикации подтверждают высокий риск акушерских осложнений при АФС<sup>13, 14</sup>. При АФС отмечается довольно высокий риск преэклампсии<sup>14, 15</sup>. По данным различных исследований, ЗРП встречается с частотой от 12 до 30%. Некоторые работы показывают

значительное увеличение частоты встречаемости ЗРП<sup>16, 17</sup>, в то время как другие исследования не подтверждают этого увеличения<sup>18, 19</sup>. Также у пациенток с АФС отмечается повышение риска преждевременных родов. Недавно Бувье (*Bouvier*) и соавт.<sup>20</sup> сообщили о результатах исследования 513 женщин с АФС и 791 пациентки без наличия АФА, которые рассматривались в качестве группы контроля. Среди женщин с привычным невынашиванием в анамнезе отмечался более высокий риск преэклампсии, неонатальной смертности и осложнений, связанных с плацентой у пациенток с АФС.

В настоящее время выбрана оптимальная схема лечения АФС с применением гепарина или НМГ в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>). В то же время антикоагулянты, по всей видимости, не снижают вероятность появления осложнений, связанных с этим синдромом<sup>21–23</sup>. ИВВ может быть эффективен при лечении АФС, поскольку ингибирует действие и выработку АФА.

*Fab*-фрагмент ИВВ ингибирует связывание АКЛА с кардиолипином в зависимости от дозы<sup>24</sup>. Также *Fab*-фрагмент ИВВ подавляет активность ВАК<sup>25</sup>. ИВВ снижает уровень АКЛА после каждой инфузии<sup>26</sup>. Ig могут содержать антиидиотипические антитела к АФА и инактивировать клоны В-клеток, что ведет к снижению продукции аутоантител<sup>27</sup>. По всей видимости, ИВВ не имеет преимуществ перед антикоагулянтами в отношении влияния на частоту рождения живого ребенка. В то же время, когда возникают акушерские осложнения, наблюдается другая клиническая картина. Вакуеро (*Vaquero*) и соавт.<sup>28</sup> сравнивали действие ИВВ с преднизолоном и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>). Распространенность ЗРП и преждевременных родов была схожа в обеих группах, но распространенность гипертензии, индуцированной беременностью, и гестационного сахарного диабета была значимо ниже ( $p < 0,05$ ) для каждого состояния после применения ИВВ (5% среди 41 пациентки и 14% среди 22 пациенток соответственно). Бранч (*Branch*) и соавт.<sup>29</sup> сравнили действие ИВВ с эффектом плацебо; после введения ИВВ отмечалось уменьшение частоты случаев ЗВУР (14% из семи пациенток по сравнению с 33% из девяти пациенток соответственно). Меньшее количество новорожденных нуждались в интенсивной неонатальной терапии (14% из семи после применения ИВВ в сравнении с 44% из девяти соответственно). В исследовании Харриса (*Harris*) и Пирангелли (*Pierangelli*)<sup>30</sup> вероятность преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов снижалась более выражено при использовании ИВВ в сравнении с применением преднизолона и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) или гепарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>).

## ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Многочисленные современные публикации связывают генетическую предрасположенность к тромбозам (врожденную тромбофилию) с потерями беременности. К врожденным тромбофилиям относятся недостаточность протеинов С, S или антитромбина III, резистентность к активированному протеину С, мутации фактора V Лейдена, мутации гена протромбина (G20210A) и избыточный уровень фактора VIII. Проявления врожденной тромбофилии и ее влияние на акушерские осложнения обсуждались в главе, посвященной нарушениям свертывания. Купферминк (*Kupferminc*) и соавт.<sup>31</sup> сообщают

о связи между тромбофилией и тяжелой преэклампсией, отслойкой плаценты, ЗРП и мертворождением. Однако эти данные подвергли сомнению Инфанте-Риварде (*Infante-Rivarde*) и соавт.<sup>32</sup>, которые также проводили исследование по типу «случай—контроль», а также они же при недавних сравнительных когортных исследованиях<sup>33</sup>. Шейнер (*Sheiner*) и соавт.<sup>6</sup> обратили внимание на то, что остальные публикации на тему акушерских осложнений при привычном невынашивании беременности были написаны в то время, когда врожденные тромбофилии были не до конца изучены. В их работе высокая встречаемость ЗРП, кесаревых сечений, низкой оценки по шкале Апгар и перинатальной смертности была обнаружена у 22 пациенток с установленной тромбофилией в сравнении с контролем, хотя разница не имела статистической значимости. В исследовании 21 беременности с мутацией фактора V Лейдена, которое проводилось проспективно, наблюдался один случай проявления HELLP-синдрома, но не отмечалось других акушерских осложнений, венозных тромбозов или тромбоэмболий легочной артерии (наблюдения автора).

Были найдены отдельные сообщения<sup>34–36</sup> об использовании антикоагулянтов при тромбофилии в целях снижения акушерских осложнений на позднем сроке. В то же время до сих пор нет достаточных доказательств, что антикоагулянты действительно снижают частоту проявления акушерских осложнений на поздних сроках беременности. Для определения необходимости применения антикоагулянтов в целях снижения вероятности акушерских осложнений должны быть проведены дополнительные исследования.

## АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ

В прошлом в целях улучшения частоты рождения живого ребенка у женщин с ПНБ применялись два метода аллоиммунизации: активная иммунизация лейкоцитами отца и пассивная иммунизация с применением ИВВ. Для заключения о частоте акушерских осложнений при проведении или отказе от аллоиммунизации в целях получения достаточного количества пациенток для достоверного сравнения были объединены различные серии исследований, описанные в литературе. База данных Бирда (*Beard*)<sup>8</sup>, метаанализ RMITG<sup>10</sup> и серии исследований различных авторов были объединены, чтобы сравнить частоту акушерских осложнений после иммунизации лейкоцитами отца. Поскольку на сегодняшний день она не используется, новых исследований по этой проблеме нет. Для анализа были доступны 979 иммунизированных пациенток в сравнении с 483 неиммунизированными. Оценивались распространенность ЗРП, перинатальная смертность, заболеваемость и частота встречаемости пороков развития. Результаты приведены в табл. 37.1. Как видно из представленных данных, в сравнении с контрольной группой при проведении иммунизации лейкоцитами отца значимо ниже были частота преждевременных родов, перинатальная смертность и частота внутриутробной задержки роста. Частота врожденных аномалий плода в обеих группах достоверно не отличалась. Поскольку в метаанализе RMITG<sup>10</sup> не оценивалась частота кровотечений и преэклампсии, данные могут быть получены только из серии Бирда (*Beard*)<sup>8</sup> и исследования, проведенного автором. Доступны для анализа были 260 иммунизированных пациенток и 191 пациентка контрольной

группы. Эти цифровые показатели кратко представлены в табл. 37.2. Как видно, частота преэклампсии была ниже у иммунизированных женщин. Однако достоверных отличий в частоте вагинальных кровотечений, которая оставалась высокой (38% у иммунизированных женщин и 34% у женщин контрольной группы), не наблюдалось.

Таблица 37.1

**Преждевременные роды, задержка роста плода, перинатальная смертность и пороки развития при иммунизации лейкоцитами отца в сравнении с контрольной группой**

Осложнения	Абс.	Иммунизировано (n=979)	Абс.	Контроль (n=483)	ОР
Преждевременные роды	39	(3,9%)	52	(10,8%)	0,63 ДИ (0,49–0,79)
Задержка роста	17	(1,7%)	59	(12,2%)	0,32 ДИ (0,21–0,49)
Перинатальная смертность	9	(0,9%)	21	(4,3%)	0,44 ДИ (0,26–0,47)
Врожденные пороки	25	(2,6%)	19	(3,9%)	0,84 ДИ (0,65–1,10)

**Примечание.** Частота различных акушерских осложнений приведена в скобках. Цифровые показатели включают 92 иммунизированных и 175 неиммунизированных пациенток в исследовании Бирда (*Beard*)<sup>8</sup>, 759 иммунизированных и 279 неиммунизированных пациенток из регистра RMITG<sup>9</sup> и 128 иммунизированных и 29 неиммунизированных пациенток в исследовании, проведенном автором. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 37.2

**Кровотечения и преэклампсия у пациенток с иммунизацией лейкоцитами отца в сравнении с контрольной группой**

Виды осложнений	Иммунизированные (n=216)	Контроль (n=191)	ОР
Кровотечения	83 (38%)	64 (34%)	1,10 ДИ (0,92–1,33)
Преэклампсия	27 (13%)	57 (30%)	0,55 ДИ (0,40–0,76)

**Примечание.** Частота различных акушерских осложнений приведена в скобках. Цифровые показатели включают 88 иммунизированных и 162 неиммунизированных пациенток в исследовании Бирда (*Beard*)<sup>8</sup> и 128 иммунизированных и 29 неиммунизированных пациенток в исследовании, проведенном автором. ДИ — доверительный интервал.

В табл. 37.3 показаны акушерские осложнения после применения ИВВ у 136 женщин в исследовании, проведенном автором. При отсутствии соответствующей контрольной группы некоторым пациенткам проводилось назначение ИВВ после неудачной иммунизации лейкоцитами отца. Цифровые показатели сравнивали между ранее не иммунизированными пациентками и женщинами контрольной группы из литературных данных других работ по изучению ИВВ. У пациенток, которым применялся ИВВ, отмечались более низкая частота встречаемости задержки роста, перинатальной смертности, кровотечений и преэклампсии, но на частоту преждевременных родов и развитие аномалий использование ИВВ влияния не оказывало. В то же время эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью в связи с особенностью контрольной группы.

Таблица 37.3

### Акушерские осложнения после терапии внутривенным иммуноглобулином в сравнении с контрольной группой

Виды осложнений	ИВВ	Контроль	ОР
Преждевременные роды	15 из 136 (11%)	52 из 483 (10,8%)	1,02 ДИ (0,53–1,96)
Задержка роста	6 из 136 (4%)	59 из 483 (12,2%)	0,39 ДИ (0,18–0,86)
Перинатальная смертность	2 из 136 (1,5%)	21 из 483 (4,3%)	0,39 ДИ (0,10–0,47)
Кровотечения	5 из 136 (3,7%)	64 из 191 (34%)	0,14 ДИ (0,06–0,33)
Преэклампсия	4 из 136 (2,9%)	57 из 191 (30%)	0,13 ДИ (0,05–0,34)
Пороки развития	1 из 136 (0,7%)	19 из 483 (3,9%)	0,22 ДИ (0,03–1,51)

**Примечание.** Цифры показывают частоту аномалий в зависимости от общего числа пациенток в группе. Частота различных акушерских осложнений приведена в скобках. Показатели ИВВ взяты из исследований авторов, контрольные цифры представляют собой объединенные литературные данные. ДИ — доверительный интервал.

## ЦИТОКИНЫ КАК МЕДИАТОРЫ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ И АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цитокины представляют собой низкомолекулярные пептиды или гликопептиды, которые продуцируются лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, тучными клетками, эозинофилами и клетками эндотелия кровеносных сосудов. Цитокины оказывают влияние на всех стадиях беременности. Полное описание их действия приведено в главе 27. Ранее уже сообщалось о нарушении баланса цитокинов в I триместре беременности, что приводит к активации НК-клеток<sup>37</sup>, апоптозу клеток плаценты<sup>38,39</sup>, тератогенезу и гиперкоагуляции. В связи с этим было предположено, что дисбаланс цитокинов является одним из механизмов, лежащих в основе повторной потери беременности. Влияние цитокинового дисбаланса на коагуляцию может объяснить некоторые последствия наследственных тромбофилий.

Поздние акушерские осложнения также могут быть связаны с изменением уровня цитокинов. Преэклампсия связана со снижением уровня ИЛ-10 и повышением продукции ИЛ-2 мононуклеарными клетками периферической крови<sup>40,41</sup>, высокими сывороточными уровнями ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ <sup>42</sup>. Есть данные, что при преждевременных родах также отмечается участие цитокинов<sup>43</sup>, в частности наблюдается повышение содержания ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в амниотической жидкости<sup>44–47</sup>. Для предупреждения преждевременных родов часто применяются препараты прогестеронов. Хьюдик (*Hudic*) и соавт.<sup>48</sup> проводили проспективное сравнение сывороточной концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$

и ИФН- $\gamma$  у женщин с угрозой преждевременных родов, которые получали синтетический прогестерон в виде дидрогестерона, с теми, кому прогестероновая поддержка не оказывалась. У пациенток, получавших прогестерон, отмечался **значимо более продолжительный срок гестации**. Кроме того, у женщин, получавших дидрогестерон, отмечался **значимо более высокий сывороточный уровень ИЛ-10 в сравнении с контролем**, и более низкая концентрация ИФН- $\gamma$ . При задержке роста уровень ТФР- $\beta$  в пуповинной крови и мРНК ИЛ-10 были значительно снижены, в то время как концентрация ИЛ-8 была значительно повышена<sup>49,50</sup>. Также при этом отмечалось увеличение секреции плацентарного ФНО- $\alpha$ <sup>50</sup>.

Различные вмешательства, применяемые для повышения вероятности рождения живого ребенка при привычном невынашивании, могут оказывать влияние на модуляцию цитокинового баланса. Модуляция цитокинового баланса, в свою очередь, может влиять на возникновение акушерских осложнений на поздних сроках беременности. Как отмечалось в главе, описывающей нарушения свертываемости, возможно, что **гепарин или эноксапарин могут оказывать противовоспалительное действие наряду с антикоагулянтным**. Гепарин повышает уровень сывороточного протеина, связывающего ФНО- $\alpha$ , уменьшая неблагоприятное системное влияние<sup>51</sup>. НМГ ингибируют выработку ФНО- $\alpha$ <sup>52</sup>. Тромбоз приводит к воспалительной реакции венозной стенки. И гепарин, и НМГ ограничивают провоспалительный ответ, но в работе Даунинг (*Downing*) и соавт.<sup>53</sup> отмечено, что НМГ были более эффективны, чем гепарин, в ограничении выброса нейтрофилов и были единственным методом, который снижал проницаемость стенки вен.

Механизм действия иммунизации лейкоцитами отца до конца не ясен. Она может нарушать баланс между Th1/Th2-цитокинами. Описано снижение уровня ИФН- $\gamma$  и увеличение продукции ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ <sup>54</sup> на фоне иммунизации лейкоцитами отца. Также показана модуляция сывороточных уровней ИЛ-6 и растворимых рецепторов ИЛ-6 к значениям, характерным для нормальной беременности<sup>55</sup>. ИВВ имеет многостороннее действие. Действие ИВВ во время беременности, в том числе влияние на АФС, было обобщено в других работах<sup>56</sup>. В дополнение к различным другим механизмам ИВВ, как и иммунизация лейкоцитами отца, угнетает функцию НК<sup>57</sup> и усиливает действие цитокинов Th2-типа<sup>58</sup>.

## ВЫВОДЫ

Пациентки с ПНБ представляют группу высокого риска развития поздних акушерских осложнений. Осложнения на поздних сроках гестации описаны для АФС и наследственных форм тромбофилии. Однако в настоящее время не существует достаточных доказательств, для того чтобы определить, возникают поздние осложнения гестации в ответ на эти два состояния или они связаны с ПНБ. Иммуномодуляция снижает частоту некоторых подобных осложнений. **Роль антикоагулянтов в снижении риска развития этих осложнений сомнительна**. Тем не менее требуется тщательное наблюдение при возникновении беременности после рецидивирующих выкидышей в целях выявления акушерских осложнений. Дальнейшие проспективные когортные исследования необходимы, для того чтобы точно определить риски для пациентов и влияние различных методов лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reginald P.W., Beard R.W., Chapple J. et al. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1987. Vol. 94. P. 643–648.
2. Hughes N., Hamilton E.F., Tulandi T. Obstetric outcome in women after multiple spontaneous abortions // *J. Reprod. Med.* 1991. Vol. 36. P. 165–166.
3. Tulppala M., Palosuo T., Ramsay T et al. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent miscarriage: Contributing factors and outcome of subsequent pregnancies // *Hum. Reprod.* 1993. Vol. 8. P. 764–770.
4. Jivraj S., Anstie B., Cheong Y.C. et al. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: A cohort study // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 102–106.
5. Thom D.H., Nelson L.M., Vaughan T.L. Spontaneous miscarriage and subsequent adverse birth outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. P. 111–116.
6. Sheiner E., Levy A., Katz M. et al. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 118. P. 61–65.
7. van Oppenraaij R.H., Jauniaux E., Christiansen O.B. et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: A review // *Hum. Reprod. Update.* 2009. Vol. 15. P. 409–421.
8. Beard R.W. Clinical associations of recurrent miscarriage // *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment* / eds R.W. Beard, F. Sharp. London: RCOG, 1988. P. 3–8.
9. Carp H.J.A., Toder V., Mashiach S. et al. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms, and results of treatment // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1990. Vol. 45. P. 657–669.
10. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leucocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 55–72.
11. Basso O., Olsen J., Christensen K. Risk of preterm delivery, low birthweight and growth retardation following spontaneous abortion: A registry-based study in Denmark // *Int. J. Epidemiol.* 1998. Vol. 27. P. 642–646.
12. Carp H.J.A., Menashe Y., Frenkel Y. et al. Lupus anticoagulant: Significance in first trimester habitual abortion // *J. Reprod. Med.* 1993. Vol. 38. P. 549–552.
13. Tincani A., Balestrieri G., Danieli E. et al. Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome // *Autoimmunity.* 2003. Vol. 36. P. 27–32.
14. de Jesús G.R., Rodrigues G., de Jesús N.R. et al. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: What is the impact of treatment? // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014. Vol. 16. P. 403.
15. Lima F., Khamashta M.A., Buchanan N.M. et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996. Vol. 14. P. 131–136.
16. Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience // *Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 80. P. 614–620.
17. Kutteh W.H., Ermel L.D. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 402–407.
18. Pattison N.S., Chamley L.W., McKay E.J. et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: Prevalence and clinical associations // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993. Vol. 100. P. 909–913.
19. Lynch A., Marlar R., Murphy J. et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. P. 470–475.
20. Bouvier S., Cochery-Nouvellon E., Lavigne-Lissalde G. et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: The NOH-APS observational study // *Blood.* 2014. Vol. 123. P. 404–413.
21. Shehata H.A., Nelson-Piercy C., Khamashta M.A. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001. Vol. 27. P. 643–659.

22. Backos M., Rai R., Baxter N. et al. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999. Vol. 106. P. 102–107.
23. Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience // *Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 80. P. 614–620.
24. Caccavo D., Vaccaro F., Ferri G.M. et al. Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use // *J. Autoimmun.* 1994. Vol. 7. P. 537–548.
25. Galli M., Cortelazzo S., Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with lupus anticoagulant is not mediated by anti-idiotypic mechanisms // *Am. J. Hematol.* 1991. Vol. 38. P. 184–188.
26. Kwak J.Y., Quilty E.A., Gilman-Sachs A. et al. Intravenous immunoglobulin infusion therapy in women with recurrent spontaneous abortions of immune etiologies // *J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 28. P. 175–188.
27. Wegmann T.G. The cytokine basis for cross-talk between the maternal immune and reproductive systems // *Curr. Opin. Immunol.* 1990. Vol. 2. P. 765–769.
28. Vaquero E., Lazzarin N., Valensie H. et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: A comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 45. P. 174–179.
29. Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The pregnancy loss study group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. P. 122–127.
30. Harris E.N., Pierangeli S.S. Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome: A review // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1998. Vol. 107. P. 97–102.
31. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 9–13.
32. Infante-Rivard C., Rivard G.E., Yotov W.V. et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 19–25.
33. Rodger M.A., Walker M.C., Smith G.N. et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study // *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12. P. 469–478.
34. Younis J.S., Ohel G., Brenner B. et al. Familial thrombophilia — the scientific rationale for thromboprophylaxis in recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 1389–1390.
35. Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z. et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 83. P. 693–697.
36. Riyazi N., Leeda M., de Vries J.I. et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: A preliminary study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998. Vol. 80. P. 49–54.
37. King A., Jokhi P.P., Burrows T.D. et al. Functions of human decidual NK cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 258–260.
38. Baines M.G., Duglos A.J., de Fougères A.R. et al. Immunological prevention of spontaneous early embryo resorption is mediated by non-specific immunostimulation // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 34–42.
39. Savion S., Brengauz-Breitmann M., Torchinsky A. et al. A possible role for granulocyte macrophage-colony stimulating factor in modulating teratogen-induced effects // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 1999. Vol. 19. P. 171–182.

40. Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Goarzelak B. et al. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 48. P. 381–386.
41. Orange S., Horvath J., Hennessy A. Preeclampsia is associated with a reduced interleukin-10 production from peripheral blood mononuclear cells // *Hypertens Pregnancy.* 2003. Vol. 22. P. 1–8.
42. Velzing-Aarts F.V., Muskiet F.A., Van der Dijs F.P. et al. High serum interleukin-8 levels in afro-caribbean women with pre-eclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 48. P. 319–322.
43. Park J.S., Park C.W., Lockwood C.J. et al. Role of cytokines in preterm labor and birth // *Minerva Ginecol.* 2005. Vol. 57. P. 349–366.
44. Fortunato S.J., Menon R., Lombardi S.J. Role of tumor necrosis factor-alpha in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. P. 1159–1162.
45. Jacobsson B., Mattsby-Baltzer I., Andersch B. et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labor // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003. Vol. 82. P. 120–128.
46. Maymon E., Ghezzi F., Edwin S.S. et al. The tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor profile in term and preterm parturition // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 181. P. 1142–1148.
47. Ognjanovic S., Bryant-Greenwood G.D. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. P. 1051–1058.
48. Hudic I., Szekeres-Bartho J., Zlatan F. et al. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery — the impact on cytokine profile, hormone profile, and progesterone-induced blocking factor // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 92. P. 103–107.
49. Hahn-Zoric M., Hagberg H., Kjellmer I. et al. Aberrations in placental cytokine mRNA related to intrauterine growth retardation // *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 51. P. 201–206.
50. Holcberg G., Huleihel M., Sapir O. et al. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 94. P. 69–72.
51. Lantz M., Thysell H., Nilsson E. et al. On the binding of tumor necrosis factor (TNF) to heparin and the release in vivo of the TNF-binding protein I by heparin // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. P. 2026–2031.
52. Baram D., Rashkovsky M., Hershkoviz R. et al. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: Preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation // *Clin. Exp. Immunol.* 1997. Vol. 110. P. 485–491.
53. Downing L.J., Strieter R.M., Kadell A.M. et al. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis // *J. Vasc. Surg.* 1998. Vol. 28. P. 848–854.
54. Gafter U., Sredni B., Segal J. et al. Suppressed cell-mediated immunity and monocyte and natural killer cell activity following allogeneic immunization of women with spontaneous recurrent abortion // *J. Clin. Immunol.* 1997. Vol. 17. P. 408–419.
55. Zenclussen A.C., Kortebani G., Mazzoli A. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor serum levels in recurrent spontaneous abortion women immunized with paternal white cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000. Vol. 44. P. 22–29.
56. Carp H.J.A., Sapir T., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 29. P. 327–332.
57. Ruiz J.E., Kwak J.Y., Baum L. et al. Effect of intravenous immunoglobulin G on natural killer cell cytotoxicity in vitro in women with recurrent spontaneous abortion // *J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 31. P. 125–141.
58. Graphou O., Chioti A., Pantazi A. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on the Th1/Th2 balance in women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2003. Vol. 49. P. 21–29.

## **ПРЕОДОЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ**

---

Керен Шаххар

Само по себе ПНБ является стрессовым фактором, при этом о том, что представляет эмоциональный опыт при изолированных спонтанных абортах и других формах бесплодия, известно очень мало. Цель этой главы — описать, как ПНБ влияет на повседневную жизнь, самооценку, супружеские и социальные отношения пары и как они справляются с этим опытом. Степень эмоционального стресса, испытываемого семейной парой, во многом зависит от значимости, которую они придают факту ПНБ. Это значение зависит не только от взглядов пары, но и от восприятия невозможности иметь ребенка и взглядов на пренатальную жизнь в конкретном обществе.

### **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ**

Реакция на ПНБ является одним из видов бесплодия, которое вызывает у пары периодические циклы надежды и отчаяния. Многие пары рассматривают родительство в качестве незаменимого компонента их брака, и во многих случаях ПНБ возникает до рождения первого ребенка. Молодые пары часто воспринимают способность к зачатию как само собой разумеющееся и рассматривают только один вопрос: когда у них будет ребенок. ПНБ разрушает их основное ожидание от семейной жизни. Им кажется, что у них будет полноценная семья, а они приобретают опыт потери и разочарования. Потеря беременности обычно происходит на очень сложном этапе развития пары: стать родителями — это переходный этап, который требует перестройки личности и подготовки к новой роли.

Лишь немногие исследователи специально обратили внимание на психологические трудности пар, перенесших более одной потери беременности. При этом они ориентируются преимущественно на состояние женщины. Считается, что около 30% женщин с ПНБ находятся в состоянии депрессии, и даже большее их количество — в состоянии личностной тревожности<sup>1,2</sup>. Эти исследования показывают, что вторая потеря беременности имеет более выраженное эмоциональное воздействие, чем первая<sup>3-5</sup>. Удивительно, но никаких различий в психологическом стрессе у женщин, которые имели или не имели ребенка до прерывания беременности, не выявлено<sup>1-3</sup>. Некоторые матери сообщают о чувстве вины за то, что у них не получилось родить своему ребенку брата или сестру, и боятся, что их ребенок чувствует себя одиноким.

Когда женщина с ПНБ предпринимает попытку зачатия, она испытывает сильную тревогу и ежедневные стрессы<sup>6</sup>. Эта тревога проявляется в общей напряженности, унынии и предчувствии потери беременности, что может проявляться эмоциональной лабильностью, страхом обнаружения кровотечения, сильнейшим страхом при возникновении болей в животе, постоянными проверками на наличие признаков беременности. Такие женщины избегают других беременных и не желают обсуждать беременность с кем-либо, в том числе с мужьями<sup>6,7</sup>. Некоторые женщины менее эмоционально привязаны к последующим беременностям и не думают о своем будущем ребенке<sup>6,8</sup>. Несмотря на то что этот тип реакции может снизить уровень тревожности и защитить женщину эмоционально в случае возникновения выкидыша, это также уменьшает удовлетворение женщины от наступления беременности и позволяет избежать глубоких переживаний от ее прерывания. Неясно, насколько глубоко беременная привязана к эмбриону и не усложняет ли это переход к материнству.

Учитывая, что литература по психологии ПНБ весьма ограничена, а также то, что женщина с ПНБ должна справляться с потерей беременности и потенциальным риском бесплодия, в следующем разделе описано то, что известно об этих проблемах.

### **СОВЛАДАНИЕ С ПРОБЛЕМОЙ СПОНТАННОГО АБОРТА**

Реакция на внезапную потерю беременности значительно отличается у разных пар: некоторые вообще не проявляют реакции или реагируют слабо, в то время как другие теряют способность к преодолению трудностей<sup>9,10</sup> и могут испытывать чувство пустоты и вины, повышенную тревожность и симптомы депрессии<sup>10,11</sup>. Эти депрессивные симптомы могут включать желание находиться в постели и ничего не делать, трудности в выполнении ежедневных задач, ощущение физической болезни. Через месяц после потери беременности примерно половина женщин по-прежнему находится в состоянии депрессии<sup>3</sup>, у многих она может сохраняться до полугода после спонтанного аборта<sup>11</sup>.

Многие пары после потери беременности испытывают чувство скорби (описано ниже)<sup>9</sup>. Они скорбят о потере ребенка, разрушенной надежде на появление ребенка, несостоявшемся родительстве. В отличие от горя в связи со смертью родственника эти пары, как правило, не получают социальную поддержку и могут столкнуться с бесчувственным отношением. Иногда потеря беременности происходит до того, как пара поделится информацией о беременности с кем-либо, и тогда пара остается одинокой в своем чувстве горя. Очень важно понять, что даже если эмбрион погиб на очень ранних стадиях беременности, многие пары уже считают эмбрион ребенком, давая ему имя, разговаривая с ним, приписывая ему определенные особенности личности и представляя его будущее.

К сожалению, члены семьи и друзья могут не знать, как реагировать на потерю беременности у супружеской пары, и могут не понимать, что для них значила эта беременность<sup>12</sup>. Разрыв отношений с людьми в таком случае иногда происходит из-за отсутствия реакции на эти проблемы или потому, что пара считает ответ не соответствующим ситуации<sup>13</sup>. Типичные попытки утешения включают следующие варианты: «По крайней мере, вы сможете еще раз забеременеть», «Может быть, хорошо, что произошел выкидыш, у ребенка,

вероятно, были какие-то нарушения», «Как можно горевать так много, вы же только забеременели» и «Вы всегда можете зачать новую беременность». Некоторым парам подобные фразы могут помочь, другие же не хотят в это время забывать эту потерю беременности и противятся мысли, что когда-то они будут чувствовать себя так, будто ничего не было<sup>6</sup>. Друзья и семья могут чувствовать вину за свои успешные беременности. Иногда они могут пытаться скрыть наличие беременности или меньше говорить о своих детях, в результате чего у пары появляется чувство дистанции от своих друзей, что может привести к социальной изоляции<sup>12</sup>. Кроме того, пара может чувствовать, что семья и друзья ожидают, что они быстро вновь забеременеют, чтобы попытаться заменить свою потерю.

Помимо того что потеря беременности вызывает эмоциональную тревожность, она также может приводить к физической травме. Это может быть внезапная боль, кровопотеря, экстренная госпитализация и проведение выскабливания<sup>13</sup>. Некоторые женщины определяют физический процесс потери беременности как наиболее стрессовый аспект ПНБ.

Сегодня достигнут значительный прогресс в исследовании факторов, которые обуславливают влияние прерывания беременности на состояние женщины. Некоторые из них могут изменяться с момента потери беременности. Одни из них не подлежат коррекции: молодой возраст женщины связан с более выраженным нарушением эмоционального состояния<sup>5</sup>; большой срок беременности на момент спонтанного аборта имеет более жесткие психологические последствия. Тем не менее другие факторы, связанные с неблагоприятным эмоциональным состоянием, контролировать можно; к ним относятся высокая личностная значимость выкидыша, низкий уровень поддержки и удовлетворения образом жизни, отсутствие социальной поддержки, а также использование пассивной стратегии преодоления стресса. Придание большого значения отношениям между супругами также связано с более высоким шансом развития психологического благополучия.

Стоит отметить, что природа эмоционального состояния при однократном прерывании беременности может отличаться от случаев ПНБ. Во-первых, в отличие от однократной потери беременности, которая имеет незначительное прогностическое значение, при ПНБ каждый дополнительный спонтанный аборт снижает перспективу иметь детей. Прогностический смысл заключается в том, что возникновение у пары выкидыша еще больше нарушает их ощущение благополучия. Во-вторых, повторные потери беременности усугубляют эмоциональные нарушения, но, с другой стороны, и учат пару тому, как их преодолеть.

## **СОВЛАДАНИЕ С ПРОБЛЕМОЙ БЕСПЛОДИЯ**

Проблема совладания с бесплодием была широко изучена в течение последних 50 лет. Многие исследователи описывают бесплодие как психологический кризис, который включает потерю самоуважения, повышенную тревожность, сексуальные проблемы, гнев, депрессию и чувство собственной вины<sup>15-17</sup>. Неопределенность возможности иметь собственных биологических детей вызывает чувство, что жизнь непредсказуема, и значительные события в жизни не поддаются контролю. Пары могут чувствовать себя социально изолированными, избегая общественных мероприятий, чтобы не контактировать с беременными и детьми. Некоторые пары чувствуют себя неловко, когда

кто-то приводит своего ребенка или рассказывает о радостях и трудностях при воспитании детей. Это часто напоминает об их потере при беременности.

### **УНИКАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Потеря самоуважения, чувство вины и самообвинения могут быть даже более выраженными у женщин, страдающих ПНБ. В отличие от многих проблем фертильности, когда причины либо неизвестны, либо приписываются обоим партнерам, при ПНБ женщина часто чувствует, что она виновата сама, так как ее организм не может сохранить беременность. Это чувство укрепляется, когда пара проходит медицинское обследование: большинство клинических исследований направлено на поиск возможного этиологического фактора у женщины.

Уровень стресса и тревоги у женщин с ПНБ особенно высок во время беременности и может достигать максимума в те сроки гестации, когда происходили предыдущие спонтанные аборт<sup>6</sup>. Это отличает данное состояние от других проблем фертильности, когда наступление беременности является целью, и как только она достигнута, задача считается выполненной. Решение о повторной попытке беременности является очень сложным, так как часто женщина мучает себя вопросом, не будет ли она причиной и следующего выкидыша.

### **ПРОЦЕСС СКОРБИ**

Пары, перенесшие несколько случаев потери беременности, часто скорбят по погибшим детям, потерянной возможности воспитывать ребенка, испытывают чувство биологической неполноценности, неспособности контролировать собственную жизнь и сомнения в возможности иметь биологическое потомство<sup>11, 16</sup>. В отличие от потери уже родившегося ребенка, у пары отсутствуют воспоминания о плоде, и общество часто не признает их потерю<sup>9</sup>. Ритуалов, связанных с трауром по случаю спонтанного аборта, нет. Пары неохотно делятся эмоциональными проблемами с другими, часто не могут несколько дней посещать работу, у них может быть недостаток времени для скорби по случаю потери. Пара может разрываться между надеждой на следующую успешную беременность и горем в связи с потерей предыдущей. Процесс скорби часто характеризуется интенсивными колебаниями эмоций, начиная от слез с переходом в смех и злость. Этот процесс скорби может длиться месяцы и даже годы, часто распространяется на последующие беременности, которые служат напоминанием о предыдущих потерях, и могут вызывать сильные эмоции. Многие пары могут быть удивлены неожиданными колебаниями настроения и интенсивности эмоций, которые они испытывают. Они могут не знать, что это нормальная реакция на потерю беременности.

Несмотря на то что не существует ни одного правильного способа скорби, обычно это состояние проходит несколько этапов. Не все проходят через каждый из них, и пары отличаются по времени, которое они проводят на каждом этапе. Ниже приведен перечень этапов, в основном базируясь на опыте Меннинга (*Menning*) по работе в качестве консультанта бесплодных пар<sup>18</sup>.

### **ОТРИЦАНИЕ, ПОТРЯСЕНИЕ И ОТСУТСТВИЕ ЧУВСТВ<sup>9, 19</sup>**

Этот этап часто начинается с потрясения от произошедшей потери беременности и характеризуется ощущением что «это не может происходить со мной».

Пары порой даже не представляют себе, что что-то может быть не так. Эта реакция служит защитным механизмом. Это чувство, как правило, начинает отступать, когда пара начинает осознавать свою потерю. Обычно это происходит в течение от нескольких часов до нескольких дней. Эту эмоциональную тупость и отрицание случившегося не следует принимать за безразличие.

### **ГНЕВ<sup>8,19</sup>**

На этом этапе пары поглощены проблемой спонтанного аборта, их мысли заняты чувством несправедливости произошедшего. Пара испытывает сильнейшую тоску по утраченному ребенку, потерянной беременности и утраченным мечтам. Гнев, связанный с несправедливостью потери беременности, может сосредоточиться на боли и неудобствах, связанных с выкидышем, обследованием и лечением, социальном давлении, с которым они сталкиваются со стороны семьи и друзей, а также комментариях относительно потери беременности и бесплодия. Гнев может распространяться на разные объекты: на защитников права на аборт, людей, которые легко донашивают беременность до срока родов, и медицинских работников, оказывающих помощь при данной беременности. Социальная поддержка и уважение помогают стихнуть этому гневу.

### **ИЗОЛЯЦИЯ<sup>19</sup>**

Как описывалось в предыдущем разделе, часто многие пары испытывают социальное отчуждение. Они чувствуют, что их эмоциональное состояние уникально, и другие люди, которые имеют благоприятный исход беременности, не могут понять, что они ощущают.

### **ВИНА<sup>8,19</sup>**

Иногда женщины чувствуют, что повторные потери беременности являются наказанием за то, что они сделали ранее. Они могут сожалеть о своих действиях, которые они предпринимали или, наоборот, не предпринимали до этой потери беременности.

### **ДЕПРЕССИЯ<sup>1,8</sup>**

На этом этапе возникает полное осознание потери. Часто возникают такие мысли, как «Моя жизнь окончена, я так больше не могу», «Меня больше ничего не волнует». Некоторые женщины могут испытывать чувство большой потери, колебания настроения, одиночество.

## **ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ**

Существуют разногласия относительно того, может ли происходить полное психологическое выздоровление. Тем не менее на данном этапе пара начинает иметь дело с сутью сложившейся ситуации. Они переоценивают события, организуют свою жизнь и строят планы на будущее.

## **КАКИЕ СФЕРЫ ЖИЗНИ СТРАДАЮТ**

### **САМООЦЕНКА<sup>16,17</sup>**

Большинство людей рассматривают способность к зачатию и рождению детей как центральный момент их личности. Многие женщины рассматрива-

ют материнство в качестве неотъемлемой части их самооценки и женственности<sup>20</sup>. Это чувство также может быть усилено религиозными восприятиями, например, желанием «воспроизводить потомство и заполнять Землю».

### **ПОТЕРЯ КОНТРОЛЯ<sup>12,16</sup>**

Для многих женщин ПНБ является первым опытом крупной потери контроля над собственной жизнью, телом и возможностью планировать будущее.

### **ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СО СВЕРСТНИКАМИ<sup>12,16</sup>**

Как уже говорилось ранее, пары могут чувствовать себя лишенными друзей, чьи интересы фокусируются на детях, и могут искать новые знакомства.

### **СЕМЕЙНЫЙ СТРЕСС<sup>12,21</sup>**

В то время как бесплодие может улучшать отношения в семьях некоторых пар, у других это может привести к нарушению семейных отношений и повысить уровень стресса в семье<sup>21</sup>. Это происходит из-за того, что различные пары могут отличаться друг от друга своим отношением к потере беременности, чувством скорби и мотивацией иметь детей. Кроме того, женщина может чувствовать себя виноватой в том, что не оправдала ожидания супруга, и ощущать ответственность за причиненную ему боль. Многие женщины боятся, что партнер бросит их, чтобы найти кого-то, кто сможет родить ему ребенка.

### **СЕКСУАЛЬНАЯ ЖИЗНЬ<sup>21,22</sup>**

ПНБ, как и другие нарушения фертильности, может увеличивать сексуальную неудовлетворенность. Пары могут чувствовать потребность в быстром наступлении повторной беременности, этим может быть обусловлена повышенная сексуальная активность в определенные моменты времени. Отсутствие настроения или отсутствие партнера в связи с другими причинами, например, поездками, связанными с работой, может увеличивать напряжение в семье.

### **ФИНАНСОВЫЕ ЗАТРАТЫ**

ПНБ часто сопровождается выраженными финансовыми затратами, такими как посещение специалиста, диагностические тесты, лечение и необходимость отсутствия на работе.

### **ПАРТНЕР**

Супруги зачастую одиноки в своих проблемах при ПНБ. Женщина обычно рассматривается как пациент. Она испытывает физические ощущения при потере беременности, ее репродуктивная система подлежит обследованию для выявления причины, и она проходит большое количество диагностических тестов. Мысль о том, что супруг может испытывать сильную скорбь, часто упускается. По сравнению с женщинами горе партнера является менее активным и более кратковременным<sup>23</sup>. Зачастую мужчина готов начать вести обычный образ жизни значительно раньше, чем женщина. Он менее заинтересован в повторных обсуждениях случая потери беременности<sup>10,17</sup>.

Мужчины часто оказываются в очень деликатном положении: в то время как сами они переживают кризис, скорбят и нуждаются в поддержке, они чувствуют, что должны быть сильными, чтобы эмоционально поддержать свою

спутницу. В результате супруг подавляет свое чувство утраты и не делится им со своей партнершей. Он может испытывать трудности в выборе правильных слов и опасаться, что сказанное сделает ей только хуже. Многие мужчины не понимают, что супруга хочет знать, что он тоже скорбит о потере. Кроме того, даже при самых благих намерениях партнера оказать поддержку существуют гендерные различия в стратегии совладания при наличии стресса<sup>24</sup>. Мужчины, как правило, предпочитают оказывать скорее физическую, чем социальную поддержку, оставляя женщину с чувством вины и неоцененности.

## ВРАЧ

Несмотря на то что врач и семейная пара разделяют стремление к успешному исходу беременности, сотрудничество между ними является сложным и очень уязвимым процессом. Задача, стоящая перед врачом, при первой встрече с парой с ПНБ практически невыполнима. Компоненты такой консультации очень трудоемки, но специалист имеет ограниченный промежуток времени. Врач встречается с парой в период времени, когда тревога и стресс супругов еще очень интенсивны. Они очень внимательны к каждому слову или жесту. Их первый визит к специалисту сам по себе может вызвать много эмоций: гнев, разочарование, стресс и неадекватную реакцию. Этот визит напоминает им о возможности повторного выкидыша, сталкивает их с отсутствием контроля, разъясняет, что они должны быть готовы к возможной повторной потере беременности и подтверждает, что у них есть заболевание, которое может оставить их без детей. Врачи часто не знают, что высокий уровень стресса в сочетании с переживаниями препятствует способности обрабатывать информацию, полученную при посещении. Таким образом, большинство пациенток, которые проходят обследование, часто не могут вспомнить, что сказал врач, и, как правило, неправильно повторяют сказанное им.

## ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАР С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Очевидно, что наличие ПНБ в анамнезе повышает уровень стресса, депрессивных состояний и тревоги. ПНБ может нарушать каждый аспект жизни. Его эмоциональное бремя, как правило, становится более тяжелым во время беременности. Для снижения уровня стресса пары часто отказываются от общения с друзьями и не получают социальную поддержку, в которой они нуждаются. Очевидно, что такие пары могут получить пользу от психологической поддержки. Несмотря на то что на сегодняшний день существуют различные психологические методы лечения, и они должны быть предложены семейной паре, страдающей ПНБ, большинство предпочитают получать поддержку от медицинского персонала. Таким образом, прежде чем описывать различные психологические приемы, которые могут быть предложены, есть несколько вопросов, которые необходимо принять во внимание как часть заботливого ухода. Даже если такие элементы не могут быть включены в программу медицинской помощи, повышение знаний о потребности таких пар уже само по себе может помочь им чувствовать себя понятыми.

Пары хотят лечиться и наблюдаться у одного и того же врача. Как правило, они желают, чтобы врач знал об их эмоциональном состоянии и оказывал им

помощь в случае необходимости. Даже в том случае, если пара не ищет психологической поддержки, необходимо дать им почувствовать, что они поняты. Женщины часто жалуются, что они хотели бы, чтобы их партнер принимал больше участия в процессе обследования и лечения. Это может быть частично достигнуто путем добавления его имени в медицинскую документацию и общения с партнером с помощью вопросов. После наступления беременности пара хотела бы встретиться со своим врачом, чтобы обсудить с ним особенности поведения, график наблюдения, который позволил бы убедиться, что беременность протекает нормально (например, исследование уровня  $\beta$ -ХГЧ, УЗИ каждые 2 нед). Если происходит прерывание беременности, пара хотела бы сообщить об этом врачу и обсудить сложившуюся ситуацию. В таких ситуациях пара хочет быть уверена, что не сделала ничего, что могло навредить беременности. В случае если пациентку госпитализируют, она не должна находиться в одной палате с беременными.

## **КАКАЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА МОЖЕТ БЫТЬ ПРЕДЛОЖЕНА?**

### **Групповая поддержка**

Одним из способов компенсации отсутствия социальной поддержки со стороны семьи и друзей может быть поиск пары, которая имеет подобный опыт потери беременности. Встреча с другой парой с ПНБ может уменьшить чувство одиночества и вселить в пару уверенность в том, что их реакция и чувства нормальны<sup>26</sup>. К сожалению, женщины, страдающие ПНБ, как правило, не знают других пациенток с подобными проблемами, а интернет-форумы, специфические для пациенток с ПНБ, вряд ли существуют. Организация групп поддержки, состоящих из пар с ПНБ, безусловно, может удовлетворить эту потребность.

### **Информирование пары о процессе скорби**

Поскольку большинство пар не знают, что интенсивные эмоциональные всплески, которые они испытывают, являются нормальной и распространенной реакцией на потерю беременности, они вызывают у них чувство расстройств. Попытка рассказать им о наиболее распространенных принципах процесса скорби может помочь им принять это чувство и по-своему заполнить это состояние смыслом.

### **Мероприятия по снижению тревожности**

Физическая активность, искусство, медитация, релаксация, занятия йогой позволяют неспецифически снизить общее беспокойство.

### **Когнитивная реструктуризация<sup>27</sup>**

Индивидуальное восприятие ПНБ влияет на эмоции, обусловленные этой проблемой. Некоторые из негативных мыслей возникают автоматически и исходно являются ошибочными. Борьба с этими мыслями и реструктуризация их в более правильное и позитивное мышление позволяет улучшить эмоциональное состояние. Такие методы помогают уменьшить стресс, беспокойство, депрессию, самообвинение, что позволяет повысить удовлетворенность повседневной жизнью, общением друг с другом, работой и т.д. Примером наиболее распространенных, автоматически возникающих мыслей у женщин с ПНБ может быть: «Я никогда не буду иметь детей». Эта мысль, безусловно,

ошибочна и должна быть исправлена. Эту мысль можно исправить следующим образом: «Этот процесс очень болезнен для меня, но у меня есть шанс, что я в конечном итоге смогу иметь ребенка». Кроме того, может быть переосмыслена значимость иметь биологического ребенка.

Иногда супруги не в состоянии понять, через что проходит их партнер, и это может привести к нарушению связи между ними, что снижает удовлетворенность пары от совместного пребывания и усугубляет стрессовую ситуацию в семье. Плодотворный диалог может быть достигнут путем обучения, навыка слушать друг друга, восприятия чувств другого человека, знания о различных подходах к решению проблемы, а также путем признания потребностей друг друга.

### **Изучение других вариантов воспитания**

Несмотря на то что не все пары чувствуют себя готовыми исследовать другие методы достижения родительства, многие могли бы выиграть от встречи с парой, которая решила принять или использовать помощь суррогатной матери. Это не только дает им информацию о процедуре и эмоциях, связанных с выбором другого пути, но также ставит перед глазами наихудший кошмар. Несмотря на то что они не могут решить свои последующие действия, пары часто понимают, что это не только не самый плохой вариант, который они могут себе представить, но и освобождаются от некоторых страхов, связанных с невозможностью иметь ребенка.

### **Обсуждение ответственности**

Многие женщины с ПНБ говорят, что они чувствуют, что не имеют право прекратить попытки выносить беременность или искать альтернативные способы рождения ребенка. Обсуждая свое право на принятие решения прервать или прекратить попытки выносить беременность, женщина получает возможность ослабить давление, которое она испытывает весь период времени ПНБ.

Эмоциональная тревожность, как правило, достигает своего пика во время беременности, поэтому в этот период времени женщине должны быть предложены какие-либо виды психологической терапии. Очевидно, некоторые предложенные подходы могут быть использованы только в промежутках между беременностями, но они позволяют ослабить психологическую нагрузку при последующих беременностях.

## **МОЖЕТ ЛИ СТРЕСС СПОСОБСТВОВАТЬ ПРИВЫЧНОМУ НЕВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ?**

Очень распространенный вопрос, который беспокоит пары с ПНБ: может ли чрезмерный стресс негативно влиять на беременность и привести к спонтанному аборту? Этот вопрос трудно изучать на людях, так как взаимоотношения между психологическими факторами и потерей беременности не могут быть истолкованы как причинно-следственная связь.

Лучшее подтверждение оценки потенциального вклада психологических факторов в ПНБ было получено при исследованиях, где изучалось влияние психологической поддержки на частоту потерь беременности у женщин с ПНБ<sup>28–30</sup>. Вмешательства колебались от основного метода под названием «заботливый уход» до семинаров по релаксации и использованию аудиокассет.

Еженедельно проводились УЗИ и другие психологические мероприятия, обеспечивающие пару информацией о том, что беременность развивается успешно. Примечательно, что во всех исследованиях у женщин, получавших психологическую поддержку, частота потерь беременности была в 2–4 раза ниже, чем у тех, кто ее не получал. Несмотря на то что эти исследования имеют методологические проблемы, вряд ли эти недостатки могут объяснить такое значительное снижение частоты спонтанных аборт (в среднем с 72 до 23%).

Одним из возможных путей, которым стресс опосредованно влияет на потерю беременности, является влияние стресса на НК-клетки. Исследования на мышах показали, что стресс вызывает увеличение частоты резорбции эмбриона/плода при подтвержденной беременности более чем в 3 раза, а истощение системы НК-клеток предупреждает этот эффект<sup>31</sup>. Недавно установлено, что количество и активность НК-клеток в периферической крови при ПНБ, которые, как было показано ранее, определяют исход последующей беременности, являются транзиторными и могут менять свои параметры<sup>32</sup>. Канюлю вводили в вены женщины с ПНБ и пациенток контрольной группы и проводили забор крови сразу же после установки канюли и через 20 мин. Активность и количество НК-клеток было повышено у пациенток с ПНБ при первом заборе крови, но снижалось до уровня, сходного с контрольной группой, при втором заборе. Это может говорить о том, что увеличение количества и активности НК-клеток часто наблюдается в ответ на гиперчувствительность к стрессу при заборе крови и не связано с устойчивым состоянием иммунитета. Остается определить, является ли гиперчувствительность также фактором прогноза исхода беременности.

Если стресс действительно способствует прерыванию беременности у пациенток с ПНБ, это может создавать порочный круг. Первая потеря беременности может быть связана с биологическими причинами, например, нарушением кариотипа. Первый спонтанный аборт увеличивает уровень стресса при последующей беременности и, следовательно, повышает риск повторной потери беременности. Если происходит повторный выкидыш, это вновь повышает уровень стресса и, следовательно, увеличивает риск еще одного спонтанного аборта.

## ВЫВОДЫ

Больше, чем любые другие нарушения фертильности, ПНБ приводит к возникновению у пациентов повторных циклов надежды и отчаяния. Несмотря на то что коррекция эмоционального фоне не считается частью работы врача, учет психосоциальной сферы в целом значительно повышает эффективность лечения семейной пары с ПНБ. Беспокойство, депрессия, гнев, разочарование и эмоциональное состояние пары зависят от восприятия потери беременности, влияния на это восприятие семьи и друзей, а также объема эмоциональной и социальной поддержки. Поддержка и эмпатия со стороны медицинского персонала позволяют облегчить эти страдания. Психологические вмешательства могут быть использованы для преодоления семейной парой возникших трудностей и улучшения эмоционального состояния. Такие вмешательства не только могут облегчить бремя эмоционального давления, но и снизить риск повторной потери беременности. Несмотря

на то что некоторые врачи могут сомневаться в подобных эффектах, доказательства этой возможности превышают таковые для методов, которые уже используются при ПНБ. В больших рандомизированных исследованиях должны быть изучены эти возможности более тщательно. Пока отсутствуют доказательства, психосоциальная гипотеза должна использоваться с осторожностью, так как она может побудить женщину считать себя виновной в потере беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klock S.C., Chang G., Hiley A. et al. Psychological distress among women with recurrent spontaneous abortion // *Psychosomatics*. 1997. Vol. 38. P. 503–507.
2. Craig M., Tata P., Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2002. Vol. 23. P. 157–164.
3. Friedman T., Gath D. The psychiatric consequences of spontaneous abortion // *Br. J. Psychiatry*. 1989. Vol. 155. P. 810–813.
4. Aoki K., Furukawa T., Ogasawara M. et al. Psychosocial factors in recurrent miscarriages // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998. Vol. 77. P. 572–573.
5. Neugebauer R. Depressive symptoms at two months after miscarriage: Interpreting study findings from an epidemiological versus clinical perspective // *Depress. Anxiety*. 2003. Vol. 17. P. 152–161.
6. Cote-Arsenault D., Bidlack D., Humm A. Women's emotions and concerns during pregnancy following perinatal loss. *MCN Am. J. Matern. Child Nurs.* 2001. Vol. 26. P. 128–134.
7. Liddell H.S., Pattison N.S., Zanderigo A. Recurrent miscarriage — outcome after supportive care in early pregnancy // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1991. Vol. 31. P. 320–322.
8. Madden M.E. The variety of emotional reactions to miscarriage // *Womens Health*. 1994. Vol. 21. P. 85–104.
9. Lee C., Slade P. Miscarriage as a traumatic event: A review of the literature and new implications for intervention // *J. Psychosom. Res.* 1996. Vol. 40. P. 235–244.
10. Athey J., Spielvogel A.M. Risk factors and interventions for psychological sequelae in women after miscarriage // *Prim. Care Update Ob. Gyns.* 2000. Vol. 7. P. 64–69.
11. Nikcevic A.V., Tunkel S.A., Nicolaidis K.H. Psychological outcomes following missed abortions and provision of follow-up care // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 11. P. 123–128.
12. Imeson M., McMurray A. Couples' experiences of infertility: A phenomenological study // *J. Adv. Nurs.* 1996. Vol. 24. P. 1014–1022.
13. Bansen S.S., Stevens H.A. Women's experiences of miscarriage in early pregnancy // *J. Nurse Midwifery*. 1992. Vol. 37. P. 84–90.
14. Brier N. Understanding and managing the emotional reactions to a miscarriage // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. P. 151–155.
15. Greil A.L., Slauson-Blevins K., McQuillan J. The experience of infertility: A review of recent literature // *Sociol. Health Illn.* 2010. Vol. 32. P. 140–162.
16. Gonzalez L.O. Infertility as a transformational process: A framework for psychotherapeutic support of infertile women // *Issues Ment. Health Nurs.* 2000. Vol. 21. P. 619–633.
17. Pasch L.A., Dunkel-Schetter C., Christensen A. Differences between husbands' and wives' approach to infertility affect marital communication and adjustment // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. P. 1241–1247.
18. Menning B.E. The emotional needs of infertile couples // *Fertil. Steril.* 1980. Vol. 34. P. 313–319.
19. Matthews A.M., Matthews R. Beyond the mechanics of infertility — perspectives on the social-psychology of infertility and involuntary childlessness // *Fam. Relat.* 1986. Vol. 35. P. 479–487.

20. Becker G., Nachtigall R.D. «Born to be a mother»: The cultural construction of risk in infertility treatment in the U.S. // *Soc. Sci. Med.* 1994. Vol. 39. P. 507–518.
21. Monga M., Alexandrescu B., Katz S.E. et al. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function // *Urology*. 2004. Vol. 63. P. 126–130.
22. Seibel M.M., Taymor M.L. Emotional aspects of infertility // *Fertil. Steril.* 1982. Vol. 37. P. 137–145.
23. Beutel M., Willner H., Deckardt R. et al. Similarities and differences in couples' grief reactions following a miscarriage: Results from a longitudinal study // *J. Psychosom. Res.* 1996. Vol. 40. P. 245–253.
24. Jordan C., Revenson T.A. Gender differences in coping with infertility: A meta-analysis // *J. Behav. Med.* 1999. Vol. 22. P. 341–358.
25. Musters A.M., Koot Y.E., van den Boogaard N.M. et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: A survey to quantify women's preferences // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 398–405.
26. Musters A.M., Taminau-Bloem E.F. et al. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: Patients' perspectives // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. P. 873–877.
27. Beck J.S. *Cognitive Therapy: Basic and Beyond*. New York : The Guilford Press, 1995.
28. Tupper C., Weil R.J. The problem of spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1962. Vol. 83. P. 421–424.
29. Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 148. P. 140–146.
30. Rai R., Clifford K., Regan L. The modern preventative treatment of recurrent miscarriage // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. Vol. 103. P. 106–110.
31. Arck P.C., Merali F.S., Stanisz A.M. et al. Stress-induced murine abortion associated with substance P-dependent alteration in cytokines in maternal uterine decidua // *Biol. Reprod.* 1995. Vol. 53. P. 814–819.
32. Shakhar K., Rosenne E., Loewenthal R. et al. High NK cell activity in recurrent miscarriage: What are we really measuring? // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2421–2425.

# МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Салим Дайя

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепризнанной практикой является принятие клинических решений на основании доказательных данных, полученных из надлежащим образом проведенных и текущих исследований. Это помогает улучшить качество оказания медицинской помощи. Принципы доказательного подхода к управлению системой здравоохранения включают поиск литературы для изучения и критической оценки информации, что позволит давать четкие ответы на вопросы, касающиеся конкретной клинической проблемы. Такой подход необходим для выработки тактики ведения пациенток в акушерстве и гинекологии, включая узкие вопросы бесплодия и ПНБ.

Спонтанный аборт является самым частым осложнением, возникающим в 10–15% беременностей. В Северной Америке это понятие определяется как любая потеря беременности до 20-й недели гестации. В Европе это определение включает потерю любой беременности на сроке до 24 нед гестации. Несмотря на то что точные данные о распространенности этого нарушения неизвестны, было подсчитано, что 2–5% женщин имеют в анамнезе три спонтанных аборта и более<sup>1,2</sup>. В связи с этим бремя данного состояния, требующего диагностики и медицинских вмешательств, является значительным. При этом возникает потребность в точной диагностике и эффективных методах лечения. За последние годы повышенное внимание было сосредоточено на диагностике и тактике ведения ПНБ. Приложенные усилия привели к разработке протоколов диагностической оценки пар с этими расстройствами, благодаря чему план оказания помощи может быть изложен на основании этих данных. Тем не менее на сегодняшний день **консенсуса** относительно оптимального **ведения и оценки** стратегии для эффективного решения проблемы **ПНБ нет**. Проблема представляется более сложной, заключающейся в том, что опубликованная литература, как правило, имеет низкий уровень доказательности и часто дает противоположные выводы, в частности из-за изменчивости выборки, но в значительной степени из-за низкой доказательности исследований. Подход, заключающийся в систематическом сборе данных и их

объединении в метаанализ, является попыткой навести порядок в этой сфере. Однако в нем тоже есть свои подводные камни, которые в некоторых случаях приводят к ошибочным выводам и усложняют создание рекомендаций для клинической практики.

Несколько лет назад специальная группа по исследованию беременности на ранних сроках под эгидой Европейского общества эмбриологии и репродукции человека обновила принципы диагностики и лечения ПНБ в своем руководстве<sup>3</sup>. К сожалению, недостаточное качество доказательных данных привело к выводу, что многие из предлагаемых исследований требуют дальнейшей оценки в рамках научно-исследовательских программ. Кроме того, есть меры, которые не требуют дальнейшего изучения. К ним относятся **психологическая поддержка пациентки и постоянное наблюдение за ее состоянием**. Большинство других предполагаемых методов лечения либо требуют дополнительного изучения их эффективности рандомизированными исследованиями, либо **приносят больше вреда, чем пользы**<sup>3</sup>. Совсем недавно практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) опубликовал свое мнение по оценке и лечению ПНБ<sup>4</sup>. Его специалисты указали, что **обследование можно начинать после двух потерь беременности, но у 50% женщин этиологический фактор ПНБ выявить не удалось**.

Достоверные выводы относительно терапевтических вмешательств могут быть сделаны только на основании исследований, которые учитывают все важные элементы, необходимые для внутренней валидации метода. Некоторые требования обсуждаются в этой главе, отдельно осмыслены наиболее распространенные ошибки, иллюстрирующие их примеры. Рассматривая эти проблемы, мы надеемся повысить и осведомленность читателя в плане литературных обзоров по ведению пациенток с ПНБ. Это позволит читателю выбирать наиболее достоверные и точные данные о тактике ведения пациенток.

## **МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ОЦЕНКЕ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ТЕРАПИИ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОПУЛЯЦИИ)**

Термин «спонтанный аборт», или «невынашивание», используется для описания беременности, которая не прогрессирует в результате гибели и изгнания эмбриона или плода. Общепринятое определение гласит, что плод или эмбрион должен весить менее 500 г<sup>1</sup>, что соответствует 20 нед беременности. К сожалению, это определение используется не везде, а потери беременности на более поздних сроках в некоторых странах также классифицируются как спонтанный аборт. Кроме того, литература изобилует данными об обследованиях женщин с потерями беременности, включавшими и спонтанный аборт, и мертворождение, и неонатальную смерть. Таким образом, с точки зрения достоверности важно охарактеризовать популяцию таким образом, чтобы можно было грамотно и достоверно сравнить исследования методов лечения. К сожалению, практический комитет ASRM еще больше усложнил этот аспект, ссылаясь на термин «привычное невынашивание беременности», включающий женщин с двумя неудачными случаями беременности и более,

диагностированной клиническими методами (не классифицированных по сроку гестации)<sup>4</sup>. Кроме того, хотя комитет признает важность выявления трех потерь беременности и более как пороговой величины в эпидемиологических исследованиях, он подтверждает необходимость обследования женщин, имеющих в анамнезе потерю двух беременностей в I триместре. В связи с этим как можно скорее требуется достижение консенсуса по этому вопросу, так как последовательный процесс сбора и оценки данных даст более надежные и обоснованные выводы.

Привычное невынашивание определяется как состояние, при котором женщина имеет в анамнезе по крайней мере три спонтанных аборта. Тем не менее анамнез женщин с ПНБ может включать беременности, которые закончились рождением живого ребенка, поэтому можно выделить три группы пациенток. Эти группы необходимо оценивать отдельно, потому что риск последующего выкидыша в зависимости от группы варьирует<sup>1</sup>.

### **Группа с первичным привычным невынашиванием беременности**

Эта группа состоит из женщин, имеющих три последовательных выкидыша и более, при этом ни одна беременность не прогрессировала до срока более 20 нед.

### **Группа с вторичным привычным невынашиванием беременности**

Эта группа состоит из женщин, которые имели три спонтанных аборта и более после беременности, которая достигла срока более 20 нед, а возможно, и закончилась рождением живого ребенка, мертворождением или неонатальной смертью.

### **Группа с третичным невынашиванием беременности**

Это группа, которая не была четко охарактеризована или исследована. Она состоит из женщин, которые имели не менее трех выкидышей, но не подряд, а поочередно с беременностями, которые достигали срока более 20 нед гестации (и, возможно, закончились рождением живого ребенка, мертворождением или неонатальной смертью).

Эти три группы являются взаимоисключающими, и следует работать с каждой группой отдельно, потому что выбор группы, несомненно, будет влиять на прогноз успешного исхода беременности. Существующий подход комбинированного исследования всех трех групп не позволяет оценить экспериментальные лечебные мероприятия, потому что прогноз определяется относительным вкладом каждой из трех групп.

## **ИСКЛЮЧЕНИЕ НЕПОЛНОЦЕННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ (ВО ИЗБЕЖАНИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ)**

Широкое распространение лечения с использованием вспомогательных репродуктивных технологий создает проблемы ведения женщин, у которых беременность не наступает, несмотря на перенос эмбрионов хорошего качества. Повторяющаяся **неполноценная имплантация** в настоящее время определяется как **неспособность достижения беременности после трех циклов ЭКО и более<sup>5</sup>**, в которых в полость матки было перенесено не менее десяти эмбрионов высокого качества. Было высказано предположение, что *повторяющаяся неполноценная имплантация и ПНБ представляют различные полюса одного и того же нарушения<sup>6</sup>*. Это положение трудно принять, потому что одно

состояние является неполноценной предимплантационной стадией, что приводит к отсутствию беременности, а второе — нарушением постимплантационной стадии, приводящим к отсутствию рождения здорового ребенка. Несмотря на то что эти два состояния могут взаимно перекрывать друг друга с точки зрения диагностического протокола, результаты исследования показывают, что их структура различна, и объединять их не следует. Например, исследования экспрессии цитокинов в эндометрии дали противоречивые и порой противоречащие выводы при этих состояниях<sup>7</sup>. Точно так же **нет никаких доказательств, что определение уровня АФА в сыворотке крови приносит пользу при повторяющейся неполноценной имплантации, в отличие от женщин с ПНБ**<sup>8</sup>.

Данные таких исследований показывают, что повторяющаяся неполноценная имплантация и ПНБ являются двумя различными состояниями, которые не следует рассматривать как различные аспекты репродуктивной функции. В результате их отдельного исследования и изучения эффективности отдельно в каждой группе удастся избежать клинической неоднородности, и преимущества (или их отсутствие) терапевтических вмешательств могут быть оценены более точно.

### **БАЗОВЫЙ РИСК СПОНТАННОГО АБОРТА (ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНОГО СОБЫТИЯ)**

Первоначальная оценка вероятности успешной беременности у женщин с наличием спонтанных абортов в анамнезе была основана на предположении, что общая частота выкидышей состоит из суммы двух независимых переменных: одной — фактора случайности, второй — фактора рецидива потери беременности. Такие математические расчеты показали более высокий риск спонтанного аборта при последующей беременности с увеличением количества выкидышей в анамнезе. Шанс доносить четвертую беременность до срока родов при наличии в анамнезе трех спонтанных абортов значительно ниже, чем при третьей беременности и наличии в анамнезе двух спонтанных абортов<sup>1</sup>. На протяжении многих лет эти математические расчеты частоты выкидышей использовались как контрольные для выработки тактики ведения, в сравнении с которой оценивали эффективность терапевтических схем при повторной потере беременности. Достоверность этого коэффициента была оспорена после появления данных некоторых клинических исследований. Согласно им, частота спонтанных абортов после трех последовательных потерь беременностей была значительно ниже, чем это было предсказано ранее с использованием математической модели<sup>1</sup>.

Несмотря на разнообразные способы выявления, исследования проявили четкую последовательность в поиске положительных корреляций между риском выкидыша и числом потерь беременностей в анамнезе. Это влияние предшествующих потерь беременности на вероятность дальнейшего рождения живого ребенка было подтверждено данными плацебо-контролируемых исследований ПНБ неустановленной этиологии с количественной оценкой риска<sup>9</sup>. Как видно из представленных данных, количество предшествующих беременностей является важным кофактором, который должен быть принят во внимание при планировании исследований методов лечения. Женщины с большим числом выкидышей в анамнезе составляют группу с более тяжелой формой невынашивания беременности, чем с относительно меньшим числом спонтанных абортов. Таким образом, эффект лечения, как ожидается,

будет значительно больше при более тяжелых формах заболевания (поскольку частота наступления контрольного события значительно ниже), и, вероятно, ее будет легче обнаружить, если субъекты исследования будут сгруппированы по степени тяжести<sup>10</sup>. Таким образом, в идеале исследование должно иметь распределение по количеству потерь беременности в анамнезе с рандомизацией субъектов контроля и экспериментальных вмешательств, выполненных в рамках каждой группы.

К настоящему времени таких исследований с изначальной стратификацией выполнено не было. Вместо этого распространенный (и неправильный) подход заключается в том, чтобы взять выборку из популяции женщин, имеющих три потери беременности и более, и игнорировать стратификацию по числу предшествующих выкидышей. Следствием этого является выборка, в которой, скорее всего, более высока доля женщин с меньшим количеством спонтанных беременностей в анамнезе, что снижает вероятность обнаружения существенного эффекта лечения.

### **КОНТРОЛЬ ПО ВОЗРАСТУ ЖЕНЩИНЫ (УМЕНЬШЕНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ОТБОРА)**

Риск спонтанного аборта в результате хромосомных аномалий у плода увеличивается с возрастом матери, особенно после 35 лет. Кроме того, женщины, которые имеют повторные потери беременности, как правило, имеют больше беременностей в анамнезе и попадают в исследование в более позднем возрасте, чем пациентки, родившие живых детей. Взаимосвязь беременности и возраста женщины, а также взаимосвязь хромосомных аномалий и возраста женщины свидетельствуют о том, что повышенный риск спонтанного аборта у женщин с несколькими беременностями в анамнезе, в частности, может быть связан с влиянием возраста матери. Таким образом, клинические исследования эффективности лечения должны принимать во внимание возраст женщины на этапе планирования с помощью стратификации по этому фактору. Этот подход позволяет избежать возможных систематических ошибок, которые могут создать впечатление о меньшей выраженности благоприятного эффекта лечения, если группа исследуемых будет включать большее количество женщин в возрасте после 35 лет, чем контрольная группа.

### **КОНТРОЛЬ ДАННЫХ ПОЛОВОГО ПАРТНЕРА (УМЕНЬШЕНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ОТБОРА)**

Важным фактором, определяющим оплодотворение и развитие эмбриона, является целостность ДНК сперматозоида. Несмотря на то что сперматозоиды с повреждением ДНК сохраняют способность оплодотворять ооциты, риск потери беременности увеличивается. Систематический обзор и метаанализ данных 16 когортных исследований, включающих 2969 пар, показали достоверную связь между высоким содержанием сперматозоидов с нарушенной ДНК и спонтанными абортами<sup>11</sup>. Несмотря на то что величина эффекта между исследованиями колебалась, выраженность в разных исследованиях различалась, и в большинстве исследований этот эффект прослеживался четко.

Повреждение ДНК может быть вызвано различными механизмами, действующими во время спермато- и спермиогенеза. Однако в эякулированных сперматозоидах наблюдается более высокий уровень повреждения ДНК по сравнению со сперматозоидами, находящимися в яичке. Это позволяет

предположить, что наиболее выраженное повреждение ДНК сперматозоид получает после выхода из яичка. Фрагментация ДНК после выхода из яичка может быть вызвана действием свободных радикалов кислорода, которые оказывают влияние на сперматозоиды при прохождении через репродуктивный тракт мужчины, вследствие воздействия облучения, химиотерапии, факторов окружающей среды, таких как курение и загрязнение воздуха<sup>13</sup>.

Несмотря на то что спорадические выкидыши сопровождаются выявлением высокой частоты анеуплоидии в продуктах зачатия, у женщин с ПНБ частота анеуплоидии у эмбриона значительно снижается с увеличением количества беременностей в анамнезе<sup>14</sup>. Это наблюдение позволяет предположить, что в этой популяции такой фактор, как **фрагментация ДНК сперматозоидов, могут быть причиной потери беременности.**

Важность характеристик партнера в формировании риска спонтанного аборта актуальна, потому, как было отмечено, женщины, у которых наблюдаются повторные спонтанные абортс беременности от одного полового партнера, могут иметь успешный исход беременности от другого партнера. Вопрос специфики партнера является важным фактором в предотвращении смещения отбора при оценке эффективности лечения. Для обеспечения однородности выборки и максимальной вероятности обнаружения истинного эффекта лечения пары следует отбирать для оценки эффективности терапии только в том случае, если происходят потери беременности от одного и того же полового партнера.

### **ЧЕТКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛИ (ФОРМУЛИРОВАНИЕ ВОПРОСА) ИССЛЕДОВАНИЯ**

Перед началом исследования важно четко и лаконично сформулировать цель, так, чтобы выводы, которые будут получены из результатов исследования, могли быть переданы без двусмысленности. Для этого требуется сформулировать вопросы исследования, которые имеют отношение к проблеме и состоят из четырех частей, таких как популяция, подлежащая оценке; экспериментальное вмешательство, подлежащее исследованию; контроль за вмешательством, который используется для сравнения; и результат, который имеет клиническое значение. Отсутствие ясности цели становится очевидным при обсуждении итогов, потому что часто рассматривается несколько различных результатов и предпринимаются попытки разработать объяснения выводов, которые отклоняются от первоначальной идеи исследования, ради которой оно, собственно, и проводилось\*.

### **РАНДОМИЗАЦИЯ (ОБЕСПЕЧЕНИЕ СХОДСТВА МЕЖДУ ГРУППАМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ)**

Рандомизированные контролируемые исследования стали «золотым стандартом» в оценке эффективности лечения. При **рандомизации субъектов**, получающих экспериментальные или контрольные вмешательства, образуются две группы, которые, как правило, **одинаковы во всех отношениях, кроме одного фактора (вмешательства)**, который и является изучаемым. Такой подход гарантирует, что любая достоверная разница в результатах между двумя группами, вероятнее всего, обусловлена этим фактором. Кроме того, путем обеспечения равного распределения в двух группах удается избежать различий в неустановленных факторах, которые могут оказывать влияние на исход.

\* В полной мере относится к исследованию *Promise*. — *Примеч. ред.*

Существует много методов рандомизации — от простого метода «орел—решка» или короткой спички до генерируемых компьютером таблиц случайных чисел. Использование блоковой рандомизации является дополнительным методом, который позволяет получить равное число субъектов в каждой группе, что невозможно сделать другими, более простыми методами рандомизации. Иным подходом, который используется нечасто, является квази-рандомизация (псевдорандомизация), при которой предметы выделяются либо с помощью номеров медицинских карт (например, четный номер — для экспериментальной группы и нечетный — для контрольной), либо даты рождения субъекта (первая половина года — для экспериментальной группы и вторая — для контрольной). Можно использовать дни недели, когда субъект посещал клинику (понедельник, среда, пятница — для экспериментальной группы и вторник, четверг и суббота — для контрольной). Кроме того, смена очередности часто используется для создания двух групп вмешательств путем чередования экспериментального и контрольного вмешательства для каждого последующего субъекта исследования (то есть первый субъект относится к экспериментальной группе, второй — к контрольной, третий — вновь к экспериментальной). При осуществлении должным образом и квазирандомизация, и чередование представляют собой довольно простые и эффективные методы создания экспериментальной и контрольной групп. Тем не менее оба метода имеют несколько ловушек, в том числе открытость процесса и, в случае квазирандомизации, распределение неравного числа субъектов в каждую группу.

Для увеличения достоверности исследования и сведения к минимуму выхода субъектов из исследования после рандомизации (по таким причинам, как изменение решения принимать участие в исследовании, перемена места жительства и др.) важно, чтобы рандомизация проводилась как можно позже, предпочтительнее непосредственно перед началом вмешательства.

### **МАСКИРОВКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП (УСТРАНЕНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ОТБОРА)**

Систематическая ошибка отбора возникает в тех случаях, когда субъекты, потенциально имеющие право участвовать в исследовании, исключаются из него потому, что исследователю становится известно, в которую бы группу они были включены, если бы участвовали в исследовании. Несмотря на то что рандомизация, как правило, эффективна в создании одинаковых и сбалансированных групп, необходимо остерегаться ошибок отбора, так как исследователь может иметь представление об эффективности (или ее отсутствии) метода в экспериментальной группе, что позволяет ему сознательно или невольно против правил включать или, наоборот, не включать пациента в группу вмешательства. Эффективная стратегия, позволяющая избежать предвзятого выбора, заключается в маскировке от специалистов, проводящих исследование, информации о распределении групп до момента получения результатов исследования. Было показано, что при отсутствии маскировки распределения групп эффект экспериментального вмешательства может быть завышен на целых 40%<sup>15, 16</sup>.

Есть несколько методов, позволяющих маскировать распределение групп, в том числе: 1) упаковка каждого последующего назначения непрозрачной лентой, которую удаляют, чтобы определить группу только в том случае, когда

в исследование включают подходящего пациента; 2) использование последовательно пронумерованных непрозрачных конвертов, содержащих информацию о распределении в группу; 3) назначение специалиста, непосредственно не участвующего в проведении исследования. Несмотря на то что первые два метода просты и прагматичны, они неустойчивы к фальсификации и требуют осуществления охраны, чтобы исследователь не мог заглянуть под ленту или в конверт, чтобы определить, где находится предпочтительное вмешательство в случайной последовательности заданий. Возможно использование третьей стороны, например, телефонного оператора, расположенного в месте, удаленном от места исследования, который может связаться с врачом в момент регистрации пациента. Либо это может быть фармацевт, ответственный за выдачу препаратов. Это обеспечивает высокий уровень безопасности, так как список рандомизации недоступен для исследователя.

Открытость методов квазирандомизации и чередования делает их менее надежными в предотвращении систематической ошибки отбора, если не все субъекты, подходящие для исследования, включались в него последовательно. С методологической точки зрения дискуссия по поводу обоснованности использования этих методов в исследованиях эффективности все еще продолжается.

### **ОСЛЕПЛЕНИЕ, ИЛИ МАСКИРОВКА (УСТРАНЕНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ОБРАЩАЕМОСТИ)**

Реакция на вмешательство не может быть полностью обусловлена вводимым активным химическим веществом или проводимой хирургической процедурой, но может находиться под влиянием других факторов, таких как ожидания пациента, энтузиазм и репутация врача и характер вмешательства. Следовательно, исход исследования может быть заранее предвзятым (систематическая ошибка обращаемости), если субъект (врач, проводящий исследование) или эксперт знают желаемые результаты проводимого вмешательства. Слепление (или маскировка) — это стратегия, при применении которой участвующие в исследовании специалисты не знают о сути проводимого вмешательства. Она используется для предотвращения возникновения систематической ошибки обращаемости, поскольку исключает влияние (положительное или отрицательное) знания о проводимом вмешательстве на оценку эффекта лечения.

Ослепление и сокрытие распределения по группам — не одно и то же. Роль ослепления заключается в обеспечении рандомизации пациентов после того, как было выполнено распределение по группам. Для субъектов, включенных в исследование, ослепление усиливает соблюдение протокола лечения и способствует их участию в исследовании до самого конца. Субъект, который считает экспериментальное вмешательство лучшим методом в сравнении с тем, что проводится в контрольной группе, может менее охотно принимать участие в исследовании, соблюдать протокол лечения или придерживаться последующих процедур, если знает, что он не получает этого вмешательства. Кроме того, при отсутствии ослепления эффект лечения переоценивается, что приводит к неправильным выводам о значении экспериментального вмешательства<sup>16</sup>. Величина переоценки значительно выше при исследовании бесплодия с измерением результатов только на основании наступления беременности<sup>17</sup>.

Исследование субъектов в условиях преднамеренного отсутствия вмешательства может включать использование фиктивных вмешательств, таких

как плацебо или имитация операции. Эти методы не позволяют ни одному субъекту исследования и, при возможности, персоналу, проводящему исследование, понять, когда вмешательство проводится активно, а когда не проводится, до получения кода при завершении изучения. Препараты плацебо производятся так, чтобы они были не отличимы по физическим свойствам от активного препарата. Однако при наличии стандартного лечения оно должно использоваться в качестве объекта сравнения для нового вмешательства. Необходимо приложить все возможные усилия, чтобы сделать вмешательства неотличимыми друг от друга для участников исследования. Для этого часто необходимо использовать два вида плацебо, особенно если пути введения двух различных препаратов отличаются, например, пероральный в сравнении с внутривенным. Таким образом, пациентка получает перорально и внутривенно препараты, один из которых является плацебо для экспериментальной группы и наоборот — для контрольной группы.

Величину эффекта плацебо (ответ, наблюдаемый в группе плацебо) трудно определить количественно, если плацебо не сравнивают с полным отсутствием лечения. В одном исследовании оценка эффективности плацебо варьировала от 0 до 35–75% среди участников исследования, у которых наблюдалось улучшение<sup>18</sup>. Наблюдение за женщинами, у которых использование психологической поддержки при ПНБ было более эффективным, чем отказ от этой методики во время предыдущей беременности<sup>19</sup>, наводит на мысль о том, что при исследованиях ПНБ эффект плацебо может иметь существенную величину. Именно поэтому при исследовании эффективности методов для устранения этого влияния должны приниматься все необходимые меры.

В ходе исследований, оценивающих хирургические вмешательства, использование плацебо представляет особую проблему<sup>20</sup>. Плацебо-операция (также известная как имитация операции) требует проведения всех этапов (в том числе анестезии и хирургического доступа), необходимых для истинного хирургического вмешательства, за исключением самого основного этапа операции. Положительный эффект имитации операции был приписан эффекту плацебо, при этом реакция на плацебо при проведении хирургического вмешательства может быть такой же (около 35%), что наблюдалась и при исследовании медикаментозных методов лечения<sup>21</sup>. Эффект плацебо в хирургии может быть определен как разница между общим влиянием операции и влиянием самой процедуры<sup>22</sup>. Это побудило исследователей вновь ввести использование имитации операции для оценки хирургического вмешательства, чтобы удовлетворить требования к высокому качеству исследований эффективности. Риск для пациенток, подвергающихся имитации операции, не является незначимым, поэтому важно сбалансировать его с потенциальными преимуществами, если хирургическая процедура докажет свою эффективность. Важно также, чтобы будущие пациенты были избавлены от рисков и стоимости неэффективных хирургических вмешательств. Тем не менее, если доказанных альтернативных методов лечения нет, имитация операции для исследования хирургических вмешательств является желательным и действенным подходом к оценке эффективности вмешательства при условии соответствующей оценки риска<sup>23</sup>.

При ведении пациенток с ПНБ существует немного случаев, когда может быть рассмотрено хирургическое вмешательство. В связи с этим использование имитации еще не изучено. Примерами, которые приходят на ум, могут быть наложение циркулярного шва на шейку матки при истмико-

цервикальной недостаточности и гистероскопическая резекция перегородки матки. Несмотря на то что гистероскопическая резекция в настоящее время считается стандартом лечения женщин с перегородкой матки и нарушениями репродуктивной функции, **доказательство эффективности по сравнению с его отсутствием не найдено**<sup>24</sup>.

### **ПАРАЛЛЕЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ)**

Привлекательность рандомизированных исследований заключается в уверенности в том, что случайное распределение результатов субъектов в экспериментальную или контрольную группы, имеющих сходные характеристики, позволит чисто и количественно достоверно оценить показатели эффективности экспериментального метода без вмешательства каких-либо внешних факторов. В этом контексте очень важно убедиться, что, за исключением самого вмешательства, протоколы ведения соблюдаются для обеих групп. Параллельные вмешательства возникают в том случае, когда одна группа получает дополнительные виды помощи (дополнительное лечение, мониторинг, облегчение доступа к услугам медицинского персонала и т.д.), которые не используются в другой группе. Эффективность экспериментального вмешательства будет подвержена воздействию систематической ошибки путем параллельно проводимого вмешательства, что приведет к неправильной оценке эффекта лечения. Кроме того, при параллельном вмешательстве первоначальная формулировка вопроса исследования: «Является ли экспериментальное вмешательство более эффективным, чем контрольное?» заменяется новым вопросом: «Является ли экспериментальное лечение, дополненное параллельно проводимым вмешательством, более эффективным, чем контрольное вмешательство?»

### **ОЦЕНКА РАЗМЕРА ВЫБОРКИ (ОБЕСПЕЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБНАРУЖИТЬ РАЗЛИЧИЯ В РЕЗУЛЬТАТАХ)**

В исследовании эффективности в сравнимых группах любые различия в первичных результатах наблюдаются вследствие случайных событий или в связи с влиянием экспериментальных вмешательств. Возможность обнаружения эффекта от лечения в таком исследовании выражается в значении вероятности (значении  $p$ ), которое указывает, насколько вероятно то, что неэффективное лечение могло обусловить наблюдаемый результат. Чем ниже значение  $p$ , тем меньше вероятность того, что эффект связан со случайностью, и тем больше вероятность правильной оценки эффективности экспериментального вмешательства. По общему согласованию, порогом такой вероятности принимается значение  $p=0,05$ . Когда значение  $p$  составляет менее 0,05, данные наблюдения отклоняют гипотезу, согласно которой экспериментальное исследование неэффективно (т.е. экспериментальное исследование было более эффективным, чем контрольное).

В клинических исследованиях важной считается возможность с **высокой достоверностью найти значимые различия между экспериментальной и контрольной группами**. Для этого требуются исследования с достаточным количеством субъектов, чтобы избежать шанса обнаружения случайного обнаружения (ошибки I рода) и не пропустить истинного различия, если такое существует (ошибки II рода). Идеальная ситуация — исследования

с размером выборки, достаточным для проверки нулевой гипотезы. Целью является увеличение соотношения «сигнала» и «шума». При этом необходимо понимать, что статистический «шум» (т.е. изменчивость) обратно пропорционален квадратному корню объема выборки (т.е. вариабельность результатов уменьшается с увеличением размера выборки). Чем больше изменений в группах (чем громче «шум») или меньше разница в результатах между группами (тем тише «сигнал»), тем больше размер выборки необходим для обнаружения «сигнала».

Размер выборки, который необходим для адекватной проверки гипотезы эффективности лечения, может быть рассчитан с помощью стандартной формулы или с использованием легкодоступных компьютерных программ. Величина эффекта лечения («сигнал») представляет собой разницу в величине между результатами экспериментальной и контрольной групп. Она определяется исследователем, так как имеет клиническую актуальность и значение. Выбранное клинически важное различие представляет собой наименьшую разницу, ниже которой экспериментальное лечение не изменяет эффективность терапии. Кроме того, указание на изменчивость («шум») результатов может быть получено на основании значения стандартного отклонения для результатов, являющихся непрерывными переменными. Для формирования пропорций необходимы только различия в частоте событий. Необходимо также выбрать соответствующие значения для вероятности ошибки проверки гипотезы (обычно 0,05 для ошибок I рода и 0,2 — для ошибок II рода). Наконец следует определиться, действительно ли статистический тест, используемый для сравнения различий в результатах, должен быть односторонним (различия в результатах в одном направлении, например, преимущество экспериментального вмешательства) или двусторонним (различия в результатах имеют противоположные направления, например, польза или вред экспериментального вмешательства).

При исследованиях ПНБ исходом наибольшей клинической значимости является наступление беременности или рождение живого ребенка. Частота указанных исходов, как правило, высока. Размеры выборки, необходимые для определения эффективности большинства вмешательств в целях увеличения показателей беременности, часто достаточно малы, чтобы разрешить исследования. Например, частота контрольных событий (т.е. вероятность успеха при использовании плацебо или отсутствии лечения) после трех потерь беременности, по оценкам, составляет 65%, и любое экспериментальное вмешательство, которое может улучшать результат до уровня нормальной популяции (85%), будет иметь абсолютный эффект лечения 20%, что является клинически значимым. Под этим подразумевается, что на каждые пять женщин с ПНБ, получавших экспериментальное вмешательство, в сравнении с контрольным вмешательством, будет получен один дополнительный успешный исход.

Для определения величины этого различия в клинических показателях наступления беременности выборка должна включать 162 субъекта (81 в каждой группе) при использовании двунаправленного тестирования гипотезы с вероятностью для ошибок I и II рода 0,05 и 0,2 соответственно. Получение такого количества субъектов для исследования не вызовет сложностей в центрах, специализирующихся на оценке и ведении ПНБ, однако может потребоваться несколько лет, чтобы завершить исследование в учреждениях со средней клинической активностью. Таким образом, в повседневной практике обычно

проводятся менее масштабные исследования, потому что их легче выполнить за более короткий промежуток времени. К сожалению, из-за недостаточной мощности для проверки нулевой гипотезы полученные результаты часто приводят к ошибочным выводам, если не могут быть объединены с результатами метаанализа для получения более точной оценки эффекта лечения.

Обзор литературы по ПНБ указывает на срочную необходимость исследований с достаточной мощностью, которые должны быть выполнены таким образом, чтобы выводы об эффективности лечения могли считаться достоверными. Например, в систематический обзор иммуноterapiи ПНБ было включено 12 исследований со средней величиной выборки 53 (диапазон — 22–131)<sup>25</sup>. Только одно из 12 исследований имело достаточно большие размеры выборки (131 пациентка). Аналогичным образом систематический обзор лечения ПНБ у женщин с АФА или ВАК включал 13 исследований со средним размером выборки 66 пациенток (диапазон — 16–202 пациентки)<sup>26</sup>. Этот обзор содержал только одно исследование с достаточно большим размером выборки (202 пациентки). Таким образом, для достижения прогресса в исследованиях ПНБ необходимы крупные исследования для проверки эффективности новых (и существующих) вмешательств.

### **КАК ИЗБЕЖАТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСТОРИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ПОПЫТКА ИЗБЕЖАТЬ ПЕРЕОЦЕНКИ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ)**

Несмотря на то что рандомизированное исследование считается идеальным дизайном для оценки эффективности лечебных мероприятий, клинические решения часто основываются на данных, полученных из нерандомизированных наблюдательных исследований, таких как когортные исследования, а также исследования по типу «случай—контроль» и исследования с историческим контролем. При ранее проведенном сравнении данных рандомизированных исследований с наблюдательными в целях ответа на один и тот же клинический вопрос гетерогенность данных между исследованиями чаще встречалась среди наблюдательных исследований<sup>27</sup>. Частично изменчивость была снижена после исключения из исследования работ, которые были основаны на использовании исторического контроля.

**Исследования с историческим контролем** — это один из видов исследований, в которых исход вмешательства сравнивается с исходами, которые наблюдались до применения нового (экспериментального) вмешательства. При исследовании ПНБ такой тип работ используется достаточно часто для подтверждения заявлений об увеличении эффективности новых вмешательств. В качестве примера можно привести исследование с историческим контролем для определения продолжительности приема метформина пациентками с СПКЯ для достижения беременности. При последующем переходе на постоянный прием на протяжении всей беременности эта методика позволяет снизить вероятность потери беременности в I триместре<sup>28</sup>. У 10 женщин, оцениваемых в этом исследовании, в общий анамнез 22 предыдущих беременностей без приема метформина входило 16 (73%) потерь беременности. В противоположность этому на момент исследования беременность закончилась спонтанным абортом только у одной женщины (10%). Авторы статистически (и некорректно) сравнили частоту спонтанных абортов в двух ситуациях и сделали вывод, что использование метформина имеет существенные преимущества. Такой результат является недостоверным как из-за дизайна исследования (неверно

подобранные контрольные субъекты), так и с аналитической (отсутствие независимости исследования) точки зрения.

Существуют также доказательства того, что использование исследований с историческим контролем приводит к переоценке влияния проводимого лечения<sup>27</sup>. Таким образом, применения таких исследований следует избегать при ПНБ, потому что оценки, полученные при их обработке, менее надежны, чем те, которые получены при проспективных контролируемых исследованиях<sup>29</sup>.

### **АНАЛИЗ В СООТВЕТСТВИИ С НАЗНАЧЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ (ПОПЫТКА ИЗБЕЖАТЬ ИСКЛЮЧЕНИЯ ДАННЫХ ПОСЛЕ РАНДОМИЗАЦИИ)**

В исследованиях эффективности лечения главная цель рандомизации — избежать систематической ошибки выбора субъектов исследования таким образом, чтобы анализу были подвергнуты сопоставимые экспериментальная и контрольная группы. После того как женщина была рандомизирована для участия в исследовании, ее необходимо включить в анализ, даже если она не начала лечение или перестала принимать участие в исследовании через определенный промежуток времени после начала. После рандомизации любые изменения в составе группы, такие как отказ от лечения, исключаются из анализа за несоблюдение протокола. Переход в группу с альтернативными вмешательствами будет нарушать баланс между группами и может влиять на их сравнимость. Таким образом, важно убедиться, что пациентки не только останутся в группах, в которые они были распределены, но и будут принимать участие в исследовании до его окончания.

К сожалению, несмотря на должное внимание к деталям исследования и мониторингу прогресса исследования, идеальная цель достижения полного соответствия групп часто не достигается. Обычным подходом к решению такой проблемы после рандомизации является включение в анализ данных только тех участников, кто закончил назначенную терапию (то есть соответствует протоколу анализа), и исключение тех, кто отклонился от протокола. Несмотря на то что такой подход представляется разумным, с методологической точки зрения это неправильно, поскольку приводит к снижению мощности исследования для выявления клинически значимого влияния терапии. Кроме того, ограничение анализа только теми, кто соответствует протоколу, будет приводить к переоценке эффекта лечения, потому что несоблюдение протокола является случайным явлением и может быть связано с ухудшением (улучшением) исхода беременности. Правильный подход заключается в анализе в соответствии с первоначальной рандомизацией и использованием метода анализа в соответствии с назначенным лечением (*intention-to-treat*), когда все пациентки, выделенные в одну группу во время рандомизации, анализируются вместе как перенесшие вмешательства, первоначально отобранные для этой группы.

В большинстве клинических исследований ожидается определенная степень несоблюдения протокола, в связи с чем анализ в соответствии с назначенным лечением, как правило, приводит к недооценке влияния экспериментального вмешательства. Поддержание сходства групп и сохранение баланса между прогностическими факторами в исследуемых группах проводят с осторожностью в использовании метода оценки и сводят к минимуму вероятность ошибок I рода при проверке гипотез.

Хорошей стратегией для уменьшения исключенных пациенток из исследования после рандомизации является как можно более поздняя рандомизация, предпочтительно непосредственно перед вмешательством.

### **ОТСУТСТВИЕ ПРЕВОСХОДСТВА, ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И НЕМЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ПОПЫТКА УБЕДИТЬСЯ В ДОЛЖНОМ КАЧЕСТВЕ ПРОВЕРКИ НУЛЕВОЙ ГИПОТЕЗЫ)**

Плацебо-контролируемые исследования имеют оптимальный дизайн для оценки эффективности новых методов лечения. Однако, как только будет установлена эффективность лечения, новые процедуры должны быть сравнены со стандартным активным лечением, так как использование плацебо для такой последующей оценки считается неэтичным\*.

В целом исследование эффективности активных методов лечения предназначено для определения того, является ли новое (экспериментальное) вмешательство более эффективным, чем стандартное (контрольное) вмешательство. Цель исследования такого превосходства — исключение эквивалентности вмешательств, отвергается нулевая гипотеза, согласно которой никакой разницы между двумя методами лечения нет. В идеале такие исследования проводятся с ожиданием, что новое вмешательство будет лучше, и его цель заключается в однозначной демонстрации этого факта. Однако чаще ожидается, что новое вмешательство должно лишь показать аналогичную эффективность со стандартным вмешательством, поэтому работники здравоохранения могут предложить своим пациентам выбор вариантов лечения. Цель такого исследования заключается в демонстрации одинаковой эффективности (эквивалентности) двух вмешательств.

Распространенной ошибкой является ситуация, когда в случае, если исследование превосходства не может отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий, делается вывод, что два вмешательства эквивалентны. Для примера рассмотрим исследование с размером выборки 50 женщин с ПНБ, в котором стандартное вмешательство приводило к рождению здорового ребенка у 65% пациенток, а экспериментальное вмешательство, в свою очередь, обеспечивало рождение живого ребенка у 85% пациенток. Это различие на 20% оказалось статистически недостоверным и могло привести к выводу, что эти два вмешательства идентичны (т.е. эквивалентны). Это неправильная интерпретация, так как хотя отсутствие превосходства и может быть проявлением эквивалентности, никаких доказательств эквивалентности в данном случае нет. Если же подобный результат наблюдается в выборке из 200 женщин, эффект от лечения будет статистически значимым. В настоящее время практики проведения небольших сравнительных исследований, которые не показывают превосходства нового вмешательства, следует избегать при попытке оценить эквивалентность, потому что **«отсутствие доказательства различий» не является синонимом «доказательства отсутствия различий»**. Цель исследования эквивалентности заключается в необходимости исключить различия клинического значения первичных исходов между двумя вмешательствами. Для расчета

---

\* Любые клинические испытания с участием беременных законодательно регулируются в разных странах. В большинстве стран Европы, включая РФ, плацебо-контролируемые исследования действия различных препаратов на организм беременных запрещены. В РФ любые испытания лекарственных средств во время беременности разрешены только для препаратов, имеющих непосредственные показания к применению у беременных. — *Примеч. ред.*

размера выборки при исследовании эквивалентности необходимо заранее определить клинически важные различия результатов, начиная с предположения, что различий в исходе событий при двух вмешательствах нет (нулевая гипотеза). Нулевая гипотеза (в отличие от исследования превосходства) заключается в наличии минимальных различий, которых достаточно, чтобы оба вмешательства были взаимозаменяемыми<sup>30</sup>. Отвергая нулевую гипотезу в пользу альтернативной гипотезы, свидетельствующей о том, что различия между результатами двух вмешательств равны нулю, можно сделать вывод, что вмешательства эквивалентны.

Следует признать, что частота исходов при экспериментальном вмешательстве может быть значительно выше или значительно ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, может быть получен диапазон возможной частоты исходов. Начиная с нулевого различия в частоте исхода вокруг этого значения определяется доверительный интервал (ДИ), который включает возможные различия в результатах между вмешательствами, считающимися эквивалентными. Эквивалентность может быть подтверждена после завершения исследования, если в частоте исходов наблюдается различие, которое полностью находится в пределах выбранной клинической значимости. Чем меньше выбранный диапазон, тем больший требуется размер выборки. Таким образом, определение эквивалентности результатов исследования является сложной задачей, потому что требует гораздо больших размеров выборки, чем при исследовании превосходства.

Альтернативная стратегия, которая позволяет избежать необходимости создания выборки очень большого размера, подразумевает исследования наименьшей эффективности. Целью активно контролируемого исследования наименьшей эффективности является не выявление преимущества, а установление того, что эффект экспериментального вмешательства при сравнении с контрольным не ниже некоторого уровня. Другими словами, учитывая, что доказать нулевую гипотезу об отсутствии различий невозможно, необходимо учитывать рабочее определение, которое позволяет экспериментальному исследованию быть ниже по эффективности, чем стандартное (контрольное) вмешательство в клинически допустимых пределах (т.е. экспериментальное вмешательство не сильно уступает контрольному вмешательству). Клиницисты должны принять решение о величине эффекта наименьшей эффективности, которую они готовы принять в качестве незначительной с медицинской точки зрения или пригодной в качестве основы для требований к наименьшей эффективности. Такой подход часто используется для новых препаратов, которые могут иметь более низкую частоту побочных эффектов, лучшую переносимость или более низкую стоимость, чем стандартное вмешательство. Для оценки наименьшей эффективности нулевая гипотеза утверждает, что контрольное вмешательство превосходит экспериментальное. Альтернативная гипотеза говорит о том, что экспериментальное вмешательство имеет не меньшую эффективность, чем контрольное.

Дизайн исследования наименьшей эффективности требует указания ее предела, что является степенью, в которой результат контрольного вмешательства может превышать результат экспериментального, чтобы при этом экспериментальное вмешательство имело не меньшую эффективность, чем контрольное. Согласно нулевой гипотезе, результат контрольного вмешательства имеет по крайней мере такую же величину или превышает это пороговое значение.

Если нулевая гипотеза не может быть отклонена, значит, контрольное вмешательство более эффективно, чем экспериментальное. Отклонение нулевой гипотезы требует установления наименьшей эффективности контрольного вмешательства. Следует отметить, что в соответствии с альтернативной гипотезой экспериментальное вмешательство может иметь более высокую эффективность, чем контрольное, однако эта разница не превышает заранее установленный предел наименьшей эффективности.

Поскольку направление эффекта оценивается односторонне (т.е. экспериментальное вмешательство не уступает контрольному), выполняется односторонняя проверка гипотезы. Таким образом, если не будет проводиться двусторонняя проверка гипотезы, необходимый размер выборки будет гораздо меньше. Тем не менее, если экспериментальный метод работает лучше, чем контрольное вмешательство (частота исхода превышает предел наименьшей эффективности), сделать вывод о том, что этот метод превосходит контрольный, нельзя, так как дизайн исследования не позволяет проверить эту гипотезу.

Перед исследованиями наименьшей эффективности необходимо подтвердить, что контрольное вмешательство показало более высокий результат, чем плацебо. Кроме того, важно, чтобы выбранный предел наименьшей эффективности был достаточно низким, чтобы не превышать тот, который имеет клиническую значимость. При выборе большого предела наименьшей эффективности при обобщении результатов исследования существует риск, так как это позволит утверждать, что большая разница является клинически значимой, следовательно, контрольное вмешательство превосходит по эффективности экспериментальное. Наконец, необходимо учитывать, что контрольное вмешательство превосходит плацебо (и их сравнение было проведено). Для этого требуется, чтобы предел наименьшей эффективности был меньше, чем ожидаемый размер минимального эффекта экспериментального исследования, необходимый для сравнения с плацебо. В этом контексте для экспериментального вмешательства возможна формулировка: «По крайней мере, настолько же эффективен, как и контрольное вмешательство», но для этого оно должно сохранять, по крайней мере, 50% превосходства над контрольным вмешательством по сравнению с плацебо<sup>31,32</sup>.

## **НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ (ДОСТИЖЕНИЕ МАКСИМАЛЬНОГО ЭФФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЯ)**

Одной из основных проблем в ведении пациенток с ПНБ является предположение, что **диагностические тесты, проведенные вне беременности, могут использоваться для выявления возможных причин спонтанных аборт, которые уже произошли.** Затем предлагается лечение, направленное на предотвращение потерь последующих беременностей. К сожалению, *стандартизации большинства протоколов относительно начала лечения не существует.* Например, ИВВ в некоторых исследованиях вводили до зачатия, в других исследованиях — только после подтверждения беременности<sup>33</sup>. Иногда лечение начинают только после визуализации сердечной деятельности плода, как, например, при использовании гепарина у женщин с повышенным уровнем АФА. В такой ситуации вероятность успешного исхода без лечения при верификации сердечной деятельности плода достаточно высока, что приводит к тому, что исследование не в состоянии точно оценить величину эффекта лечения при использовании экспериментального вмешательства.

Оптимальное время начала терапии будет отличаться в зависимости от причины ПНБ, но при большинстве причин, которые могут быть определены с использованием рутинного диагностического протокола, имеет смысл начать его до зачатия. Очевидно, что для увеличения эффективности лечения необходимо достичь консенсуса по этому вопросу как можно скорее.

### **ЦЕНЗУРИРОВАНИЕ СУБЪЕКТОВ, У КОТОРЫХ НЕ НАСТУПИЛА БЕРЕМЕННОСТЬ (ПОПЫТКА ИЗБЕЖАТЬ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ ОШИБКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ)**

Другой методологической проблемой в исследованиях эффективности является ограничение числа циклов до зачатия, во время которых пациенток подвергают лечению. Если беременность у женщины не наступила, она будет выведена из исследования и заменена другой женщиной, которая займет ее место. Эта стратегия нарушает принцип рандомизации и приводит к смещению в лечении в сторону женщин с высоким уровнем наступления беременности. Становится трудно обобщить результаты таких исследований для женщин с ПНБ.

Женщины с ПНБ в сравнении с женщинами со спорадическими выкидышами имеют больший временной интервал перед зачатием между беременностями (т.е. промежуток времени, который необходим для наступления беременности после предыдущей ее потери, увеличивается с каждым спонтанным абортом)<sup>34,35</sup>. Механизм этого процесса до конца не понятен. Одна из возможных гипотез заключается в том, что страх повторной потери беременности вызывает значительное эмоциональное напряжение, что может негативно влиять на гипоталамус и приводить к латентной овариальной дисфункции<sup>1</sup>. Таким образом, ясно, если лечение начинают до зачатия, потребуется значительный период времени для достижения беременности. По этой причине и из методологических соображений женщины, рандомизированные для исследования и лечения ПНБ, не должны быть исключены из него только по той причине, что беременность у них не наступила за короткий промежуток времени.

### **КАРИОТИПИРОВАНИЕ ПРОДУКТОВ ЗАЧАТИЯ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (ПОВЫШЕНИЕ ТОЧНОСТИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ)**

Риск рецидива анеуплоидии имеется во всех случаях беременности. Таким образом, вполне возможно, что у женщин, получающих экспериментальное или контрольное вмешательство, по генетической причине может развиться повторная потеря беременности, которая не связана с самим вмешательством. Следовательно, при исследовании эффективности лечения ПНБ в целях исключения анеуплоидии целесообразно проводить карiotипирование продуктов зачатия. Без этой информации невозможно установить, является ли выкидыш неудачей экспериментального вмешательства или же он связан с вновь возникшей хромосомной аномалией. Величина эффекта лечения будет недостоверной без внесения поправки на возникновение неизбежных потерь беременности, связанных с анеуплоидией.

Совершенствование ультразвуковых технологий привело к тому, что изображение на ранних сроках беременности имеет более высокое разрешение, что позволяет диагностировать неразвивающуюся беременность раньше, чем этот процесс будет подтвержден измерением уровня прогестерона и ХГЧ в сыворотке крови в динамике. Это дает возможность получить ткани эмбриона и трофобласта в неконтаминированном состоянии сразу после

установления диагноза неразвивающейся беременности, что позволяет провести хромосомный анализ без угрозы культуре клеток, которая может возникнуть при сборе тканей в нестерильных условиях. Кроме того, необходимо использовать более современные цитогенетические методики, позволяющие проводить более точную и достоверную оценку продуктов зачатия. Учитывая совершенствование наших диагностических возможностей, очень важно, чтобы для изучения продуктов зачатия в каждом случае спонтанного аборта в исследованиях методов лечения прилагались все усилия, так как это позволит достоверно оценить эффективность экспериментальной терапии.

### **СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ (УЛУЧШЕНИЕ ТОЧНОСТИ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ)**

Несмотря на то что одиночные рандомизированные контролируемые исследования полезны в оценке эффективности лечения, на сегодняшний день улучшается понимание того, что использование систематических обзоров, включающих полный объем работы в этом направлении, является наилучшей стратегией для сбора данных и принятия решений о методах лечения. Систематические обзоры очень достоверны, потому что их подход структурирован, состоит из четко заявленных целей и заранее определенных критериев поиска соответствующих исследований, сортировки их результатов с подтвержденной валидностью и статистического объединения данных с метаанализом. Такой подход формирует более точную оценку эффекта лечения, чем можно получить из отдельных первичных исследований.

Кокрановское сообщество было создано в 1993 г. и ориентировано на подготовку и публикацию систематических обзоров высокого качества. В настоящее время существует 54 Кокрановские экспертные группы, каждая из которых охватывает определенную область здравоохранения. Семь из этих групп занимаются непосредственно вопросами акушерства, гинекологии и здоровья женщин. Среди этих групп изучением рандомизированных контролируемых исследований по лечению субфертильности занимается группа менструальных нарушений и нарушений репродуктивной функции. В настоящее время опубликовано 5000 рандомизированных исследований репродуктивной функции и 170 полных Кокрановских обзоров (по состоянию на июнь 2013 г.)<sup>36</sup>. Тем не менее при поиске в базе данных обзоров на сегодняшний день в наличии только 11 обзоров по привычному невынашиванию беременности. Очевидно, что в этой области многое еще предстоит сделать для увеличения числа системных обзоров, оценивающих лечебные мероприятия при рецидивирующих спонтанных абортах. При этом этот пробел может быть восполнен более достоверными и точными оценками эффективности лечения.

### **СОБЛЮДЕНИЕ РУКОВОДСТВ (ПОВЫШЕНИЕ ВНЕШНЕЙ ВАЛИДНОСТИ)**

Перед внедрением в клиническую практику данные клинических исследований должны быть оценены с позиции достоверности. Впоследствии доказательства высокого качества должны быть включены в клинические руководства в целях повышения уровня медицинской помощи пациентам. По мере накопления более новых и ценных данных эти рекомендации будут совершенствоваться. Несмотря на то что такой процесс интеграции доказательных данных в клиническую практику логичен и разумен, истинное состояние дел в области привычного невынашивания оставляет желать лучшего. Например, несмотря на наличие руководств по использованию диагностических тестов

и эффективности методов лечения ПНБ, практические врачи соблюдают не все эти рекомендации<sup>37</sup>.

В недавних исследованиях было оценено качество оказания медицинской помощи парам с ПНБ в соответствии с показателями качества, указанными в руководствах. В них был проведен анализ наличия связи различий в диагностическом и лечебном подходах с детерминантами на уровне пациента, врача или медицинского учреждения<sup>38</sup>. Приверженность к использованию этих показателей оказалась низкой и широко варьировала среди медицинских учреждений, в результате чего надлежащая тактика ведения была отмечена только у 50% пар. Таким образом, несмотря на то что руководства созданы на основе имеющихся доказательных данных, они не были с готовностью приняты в клинической практике. Кроме того, при опросе врачей о приверженности их принципам, изложенным в руководстве, было отмечено, что их соблюдали 30–40% врачей<sup>38</sup>.

Важность соблюдения руководств по ведению женщин с ПНБ становится ясна при оценке внешней валидности исследований эффективности лечения. Выборка для исследования отбирается из популяции женщин с ПНБ, удовлетворяющих критериям включения, основанных на принятых в настоящее время стандартах. Тем не менее, если стандарты, используемые в клинической практике, противоречат принципам из-за несоблюдения врачами, экстраполяция доказательных данных исследования эффективности для общей популяции становится менее достоверной, что может привести к снижению эффекта лечения, тем самым уменьшая эффективность вмешательства.

## ВЫВОДЫ

Выбор методов лечения основывается на доступности качественных доказательных данных, полученных в исследованиях высокого уровня с высокой внутренней достоверностью и без возникновения систематических ошибок. В области оценки эффективности лечения рандомизация является «золотым стандартом» и должна быть разработана и выполнена с вниманием к методологическим деталям, подробно оговоренным в этой главе. Отправной точкой является цель исследования, которая должна быть четко сформулирована в виде исследуемого вопроса, описывающего популяцию пациентов, экспериментальные и контрольные методики, а также результаты проведенного исследования. Следует четко определять популяцию, а женщины с повторными неудачными попытками имплантации должны быть исключены из исследования. Субъекты, отобранные для исследования, должны быть случайным образом распределены на группы экспериментального и контрольного вмешательства. Это распределение должно быть направлено на обеспечение сравнимости групп. Последовательность распределения должна быть скрыта от всех медицинских работников и специалистов, проводящих исследование. Это позволяет избежать систематических ошибок в процессе выбора участников.

При возможности следует попытаться «ослепить» исследование для пациентов и исследователей, специалистов здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь, и специалистов, анализирующих результаты, чтобы избежать возникновения ошибки обрабатываемости. Кроме того, возникновения систематической ошибки оценки лечения можно избежать путем исключения возможности параллельного вмешательства и использования исторического контроля.

Проверка нулевой гипотезы в результатах экспериментального и контрольного вмешательств требует достаточно большого количества участников исследования для обнаружения клинически значимого эффекта лечения. Небольшой размер выборки, как правило, приводит к ошибочным выводам об эффективности лечения. При возможности необходимо проводить стратификацию пациентов по числу потерь беременностей в анамнезе. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность стратификации женщин на подгруппы в зависимости от возраста. Лечение следует начать до беременности и продолжать на протяжении достаточно длительного промежутка времени, необходимого для наступления беременности. После рандомизации исключения пациенток из исследования в связи с отсутствием наступления беременности необходимо стараться избегать.

Все исследования должны проводиться с использованием анализа в соответствии с назначенным лечением, чтобы в последующем исключить вероятность выхода пациента из исследования после рандомизации. Подход к исследованию с позиций превосходства, эквивалентности или наименьшей эффективности должен быть установлен до начала исследования, чтобы было набрано необходимое число его участников и проверка гипотезы проходила соответствующим образом. При потере беременности все продукты зачатия должны быть направлены на кариотипический анализ для получения более точной оценки эффективности вмешательства.

Отчетность о полученных результатах должна следовать рекомендациям, установленным консолидированным стандартом отчетности о проведенных исследованиях (CONSORT)<sup>40</sup>. Это положение состоит из контрольного списка и блок-схем для представления результатов рандомизированных контролируемых исследований и побуждает исследователей убедиться, что важные вопросы в дизайне исследования продуманы. Вопросы, поднятые в этой главе, важны для создания основы, которая позволит перенести информацию, полученную на основе доказательных данных, в клиническую практику.

Наконец, должны быть выполнены систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований для улучшения точности оценки эффекта вмешательств при ПНБ. Врачи должны придерживаться установленных правил, которые разработаны с высоким качеством и на основании надежных доказательных данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Daya S. Habitual abortion // *Textbook of Gynecology*. 2nd ed. / eds L.J. Copeland, J.F. Jarrell. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000. P. 227–271.
2. Mills J.L., Simpson J.H., Driscoll S.G. et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent women whose pregnancies were identified within 21 days of conception // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. P. 1617–1623.
3. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B. et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2216–2222.
4. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.
5. Tan B.K., Vandekerckhove P., Kennedy R. et al. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK // *BJOG*. 2005. Vol. 112. P. 773–780.

6. Nardo L.G., Li T.C., Edwards R.G. Introduction: Human embryo implantation failure and recurrent miscarriage: Basic science and clinical practice // *Reprod. Biomed. Online*. 2006. Vol. 13. P. 11–12.
7. Laird S., Tuckerman E.M., Li T.C. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online*. 2006. Vol. 13. P. 13–23.
8. Stern C., Chamley L. Antiphospholipid antibodies and coagulation defects in women with implantation failure after IVF and recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online*. 2006. Vol. 13. P. 29–37.
9. Daya S. Immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion // *Infertil. Reprod. Med. Clin. N. Am.* 1997. Vol. 8. P. 65–77.
10. Carp H.J., Toder V., Torchinsky A. et al. Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 250–255.
11. Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 2908–2917.
12. Greco E., Scarselli F., Iacobelli M. et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 226–230.
13. Sakkas D., Alvarez J.G. Sperm DNA fragmentation: Mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 1027–1036.
14. Ogaswara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 300–304.
15. Chalmers T.C., Celano P., Sacks H.S. et al. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials // *N. Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309. P. 1359–1361.
16. Schultz K.F., Chalmers I., Hayes R.J. et al. Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials // *JAMA*. 1995. Vol. 273. P. 408–412.
17. Khan K.S., Daya S., Collins J.A. et al. Empirical evidence of bias in infertility research: Overestimation of treatment effect in crossover trials using pregnancy as the outcome measure // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 65. P. 939–945.
18. Daya S. The placebo effect // *Evid. Based Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 2. P. 1.
19. Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S. Etiological factors and subsequent obstetric performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983. Vol. 148. P. 140–146.
20. Daya S. Issues in surgical therapy evaluation: The sham operation // *Evid. Based Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 2. P. 31–32.
21. Beecher H.K. Surgery as placebo. A quantitative study of bias // *JAMA*. 1961. Vol. 176. P. 1102–1107.
22. Johnson A.G. Surgery as a placebo // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 1140–1142.
23. American Medical Association. Report of the AMA House of Delegates, 2000 Annual Meeting, Recommendation #5. URL: [www.ama-assn.org](http://www.ama-assn.org).
24. Bosteels J., Kasius J., Weyers S. et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD009461.
25. Porter T.F., LaCoursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2. CD000112.
26. Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2. CD002859.
27. Ioannidis J.P.A., Haidich A.-B., Pappa M. et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies // *JAMA*. 2001. Vol. 286. P. 821–830.

28. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: A pilot study // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 46–52.
29. Daya S. Evaluation of treatment efficacy — randomization or observation? // *Evid. Based Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 3. P. 111–113.
30. Daya S. Issues in assessing therapeutic equivalence // *Evid. Based Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 3. P. 167–168.
31. D'Agostino R.B. Sr, Massaro J.M., Sullivan J.M. Non-inferiority trials: Design concepts and issues — the encounters of academic consultants in statistics // *Statist. Med.* 2003. Vol. 22. P. 169–186.
32. Jones B., Jarvis P., Lewis J.A. et al. Trials to assess equivalence: The importance of rigorous methods // *BMJ.* 1996. Vol. 313. P. 36–39.
33. Daya S., Gunby J., Porter E. et al. Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. P. 475–482.
34. Strobino B.R., Kline J., ShROUT P. et al. Recurrent spontaneous abortion: Definition of a syndrome // *Human Embryonic and Fetal Death / eds I.H. Porter, E.B. Hook.* New York : Academic Press, 1980. P. 315.
35. Fitzsimmons J., Jackson D., Wapner R. et al. Subsequent reproductive outcome in couples with repeated pregnancy loss // *Am. J. Med. Genet.* 1983. Vol. 16. P. 583.
36. Farquhar C., Moore V., Bhattacharya S. et al. Twenty years of Cochrane reviews in menstrual disorders and subfertility // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 2883–2892.
37. Franssen M.T., Korevaar J.C., van der Veen F. et al. Management of recurrent miscarriage: Evaluating the impact of a guideline // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. P. 1298–1303.
38. van den Boogaard E., Hermens R.P.M.G., Franssen A.M.H.W. et al. Recurrent miscarriage: Do professionals adhere to their guidelines // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 2898–2904.
39. Hrisos S., Eccles M.P., Francis J.J. et al. Are there valid proxy measures of clinical behaviour? A systematic review // *Implement. Sci.* 2009. Vol. 4. P. 37.
40. Moher D., Schulz K.F., Altman D. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 1191–1194.

## ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Говард Дж.А. Карп

### ВВЕДЕНИЕ

В первом издании этой книги сопоставлялись три руководства по ведению невынашивания беременности: протокол Королевского колледжа акушерства и гинекологии (RCOG)<sup>1</sup>, Американского колледжа акушерства и гинекологии (ACOG)<sup>2</sup> и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)<sup>3</sup>. В одной из глав первого издания было показано, что рекомендации в руководствах сильно различались. Руководство RCOG было обновлено, последнее его издание опубликовано в 2011 г.<sup>4</sup>. Протокол ESHRE не обновлялся, а руководство ACOG было заменено руководством Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) в 2012 г.<sup>5</sup>. Кроме того, существуют голландские и датские руководства.

В течение 7 лет с момента издания первой книги сохранялась надежда на разработку единого подхода на основании различных руководств. Увы, этого не произошло, и руководства по-прежнему очень сильно отличаются в своих подходах к ПНБ.

Цель протокола обследования — помочь врачам определиться, какие исследования целесообразно проводить для установления диагноза, а существующие различия протоколов могут запутать врача. Врач может следовать директивам своих национальных или региональных организаций, но тот факт, что мнение ведущих профессиональных организаций не совпадает, — реальная проблема. Практически все протоколы классифицируют ПНБ как однородное состояние и пытаются предложить группу исследований или методов лечения с фокусом на основе доказательного подхода или опыта конкретных авторов. Однако, рассматривая ПНБ как однородное состояние, они не учитывают конкретные обстоятельства, имеющиеся у различных пациенток. Прогноз у различных пациенток отличается. Автор классифицирует пациенток на больных с благоприятным, удовлетворительным и неблагоприятным прогнозом. Стравелос (*Stravelos*) и Ли (*Li*)<sup>6</sup> классифицируют ПНБ на I тип, при котором оно носит случайный характер, отсутствуют лежащие в его основе нарушения, а прогноз благоприятен, и II тип — ПНБ с неустановленной этиологией, при котором нарушения не могут быть идентифицированы с помощью рутинных методов исследования, а прогноз более неблагоприятен.

Благоприятность прогноза зависит от определенных факторов, таких как первичный или вторичный спонтанный аборт<sup>7</sup>; потери беременности на ранних или поздних сроках (причем потери на поздних сроках имеют худший прогноз)<sup>8</sup>; и, наконец, происходит потеря карiotипически патологического зародыша или нормального, при этом **потеря зуплоидной беременности сопровождается более неблагоприятным прогнозом, чем анеуплоидной**<sup>9</sup>. Кроме того, эффективность лечения часто имеет противоречивый характер, как показали обсуждения, представленные в данной книге. Мы считаем, что не может быть единого подхода к лечению. Например, *стандартным лечением при АФС могут быть НМГ и ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>), но у пациенток, которые продолжают терять беременности, несмотря на проводимое лечение, возникает необходимость использования другого подхода*. В этой главе обсуждаются некоторые стандартные протоколы. Кроме того, рассмотрены и другие подходы, которые могут быть применимы у отдельных пациенток.

## КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Стандартные протоколы, перечисленные выше, отличаются перечнем пациенток, которые подлежат обследованию, и критериями для исследования. Протокол ASRM<sup>5</sup> рекомендует обследование после двух потерь беременности и более, в то время как протоколы RCOG<sup>4</sup> и ESHRE<sup>3</sup> — только после трех потерь и более. Тем не менее ни один протокол не дает определение потери беременности. Проблема возникает с так называемыми доклиническими потерями беременности или беременностями, которые выявляются только с помощью биохимических маркеров. В этих случаях плодное яйцо не визуализируется по данным УЗИ. Частота потеря биохимической беременности так высока, что актуальность этого вопроса сомнительна. Все биохимические беременности по определению являются не уточненными по локализации, поэтому некоторые биохимические беременности могут оказаться внематочными. На этом основании недавно пересмотренные определения ASRM<sup>10</sup> не рекомендуют врачам рассматривать биохимические потери беременности как выкидыш при оценке ПНБ. Тем не менее ни один протокол обследования не определяет, следует ли рассматривать потерю биохимической беременности как ПНБ. Положительный уровень ХГЧ может быть «фантомом» аналогичного гормона эндометрия или гипофиза. Эта проблема стала особенно распространенной после начала широкого использования ЭКО, когда оценка уровня ХГЧ часто выполняется через 12 дней после введения экзогенного ХГЧ. Несмотря на то что ХГЧ обычно выводится из кровотока в течение 12 дней, у некоторых пациенток он может еще сохраняться в циркуляции, что приводит к ложноположительным результатам. Исследователь<sup>11</sup> ранее определял биохимические беременности как три спонтанные беременности и более с уровнем  $\beta$ -ХГЧ между 10 и 1000 МЕ/л в цикле без экзогенного введения ХГЧ, без визуализации плодного яйца при УЗИ и задержке менструации на срок не более 1 нед. Это определение было принято ESHRE<sup>12</sup>. Однако мнение автора стало более строгим, и в настоящее время биохимической беременностью он считает нарастание уровня ХГЧ при двух отдельных определениях. У пациентки №6, случай которой представлен ниже, возникало несколько биохимических беременностей. Если биохимическая беременность повторяется трижды, автор считает это ранними потерями беременности.

Аналогичная неопределенность касается верхнего уровня для потери беременности. Традиционно любая беременность, прервавшаяся до достижения срока жизнеспособности, считается абортом. Более позднее определение, распространенное в Северной Америке, классифицирует прерывание беременности на сроке до 20 нед как невынашивание. Тем не менее существует множество исключений из этого правила. Престон (*Preston*) и соавт.<sup>13</sup> в одной из ведущих статей о наследственных тромбофилиях оценили невынашивание как прерывание беременности на сроке гестации до 27 нед. Обер и соавт. (*Ober*, из личного общения) в наиболее часто цитируемой статье показали, что иммунизация лейкоцитами отца неэффективна<sup>14</sup>, при этом в исследование были включены непоследовательные аборты и беременности на сроках гестации до 29 нед. Ласкин (*Laskin*)<sup>15</sup> в передовой статье, обычно цитируемой, для того чтобы показать неэффективность стероидов при АФС, включил в исследование пациенток с потерями беременности на сроке гестации до 31 нед. Трудно поверить, что исследование пациенток, которые имеют две потери беременности на сроках 27, 29 и 31 нед, может иметь что-то общее с исследованием пациенток с пятью случаями гибели яйцеклетки и более. Мы склонны согласиться с выводами, изложенными Фаркухарсоном (*Farquharson*) и соавт.<sup>12</sup>, согласно которым для ПНБ необходимо разработать четкое определение, и лишь после этого будут предложены протоколы обследования и лечения.

## СТАНДАРТНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Протокол RCOG<sup>1</sup> впервые был опубликован в 1997 г., обновлен в 2003 г., а последнее обновление опубликовано в 2012 г.<sup>4</sup>. Были предприняты все возможные усилия, для того чтобы сделать указанный протокол максимально обоснованным доказательными данными. Эти данные классифицированы в табл. 40.1. Рекомендации созданы на основании суждений за и против о различных причинах потери беременности и методах лечения в соответствии с уровнем имеющихся доказательных данных. Области, в которых не хватает доказательной базы, обозначаются как принципы надлежащей практики, основанные на клиническом опыте группы по разработке руководства. Данные взяты преимущественно из Кокрановского регистра контролируемых исследований. В руководстве **рекомендуются кариотипирование эмбриона, трехмерное УЗИ, гидросонография или гистероскопия на предмет аномалий матки, тестирование на АФС с последующей трактовкой на основании критериев Саппоро (*Sapporo*)<sup>16</sup> и терапия АФС с использованием гепарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>)**. Интересно, что **кариотипирование родителей, которое было рекомендовано в предыдущих версиях руководства, больше не рекомендуется**, за исключением случаев, когда в продуктах зачатия определяются несбалансированные хромосомные нарушения. Согласно протоколу, данных для оценки использования ХГЧ и прогестерона в лечении ПНБ, а также роли БВ в этиологии данного состояния недостаточно. **Не рекомендуется оценка функции щитовидной железы, уровня антитиреоидных антител, аллоиммунного тестирования и иммунотерапии, а также оценка наличия возбудителей TORCH-инфекций и других инфекционных агентов.** *Протокол не содержит подробной информации об отношении к роли мутации фактора V Лейдена и других наследственных форм тромбофилии, ссылаясь на то, что это нарушение сопровождается потерями беременности во II триместре, а не в I.*

Таблица 40.1

## Уровни доказательств

<p>Ia — доказательства, полученные из метаанализов рандомизированных контролируемых исследований.</p> <p>Ib — доказательства, полученные хотя бы в одном рандомизированном контролируемом исследовании.</p> <p>IIa — доказательства, полученные как минимум в одном контролируемом нерандомизированном исследовании с тщательно проработанным дизайном.</p> <p>IIb — доказательства, полученные как минимум в одном из других типов псевдоэкспериментального исследования с тщательно проработанным дизайном.</p> <p>III — доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и тематические исследования, с тщательно проработанным дизайном.</p> <p>IV — доказательства, полученные из отчетов экспертных комитетов, или мнения, и/или клинического опыта авторитетных специалистов</p>
---

Протокол RCOG<sup>4</sup> является общепризнанным стандартом в Великобритании. В руководстве говорится, что этиология значительной доли случаев повторной потери беременности остается не установленной, несмотря на детальное исследование. Прогноз для благоприятного исхода последующей беременности при только поддерживающей терапии составляет примерно 75%. Тем не менее самая последняя версия руководства говорит о том, что прогноз ухудшается с увеличением возраста матери и количества потерь беременности в анамнезе.

Руководство RCOG не учитывает конкретных видов невынашивания беременности и не разделяет пациенток на подтипы в зависимости от причин потери беременности. Никаких предположений в отношении пациенток, у которых и далее развиваются потери беременности, несмотря на то что вероятность рождения живого ребенка составляла 75%, не приводится. Тот факт, что в руководстве сказано, что «использование эмпирической терапии у женщин с ПНБ неустановленного генеза является неоправданным, вследствие чего ее следует избегать», не поддерживается многими пациентками в Великобритании с большим количеством выкидышей в анамнезе, у которых (в определенных группах) этот вид лечения оказался эффективным.

Руководство ASRM<sup>5</sup> гораздо менее догматично, чем руководство RCOG. Обследование требуется при наличии двух спонтанных прерываний беременности в анамнезе. Руководство ASRM не основывает свои рекомендации на строго научных доказательствах и заявляет, что новые и спорные этиологические факторы не подлежат обследованию и лечению. Различные этиологические факторы, которые, как считается, участвуют в патогенезе ПНБ, либо рекомендуются для изучения в составе алгоритма обследования, либо нет, или же считается, что они имеют сомнительную ценность. Как и руководство RCOG, рекомендации ASRM не учитывают различные типы пациенток с ПНБ и вероятность наличия различных прогнозов; при этом четко указано, что это не следует воспринимать как повод для проведения индивидуализованного курса лечения или определенных процедур. В руководстве также говорится о том, что различия в практике ведения этой группы пациенток могут быть оправданы на основании потребностей определенной пациентки, наличия или отсутствия ресурсов и ограничений, которые характерны для определенного учреждения или типа медицинской практики. В отличие от руководства

RCOG<sup>4</sup>, ASRM рекомендует кариотипирование родителей и выступает в пользу пренатальной диагностики, если у одного из родителей имеются хромосомные aberrации. Рекомендуется кариотипирование abortивного материала. Руководство рекомендует обследование полости матки и резекцию перегородки при ее наличии.

**Вклад перегородки полости матки в потери беременности в I триместре вызывает споры, резекция синехий полости матки и полипов эндометрия также не имеет убедительных доказательств своей эффективности в лечении ПНБ. Рекомендуется скрининг на АФА и лечение с использованием ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) и нефракционированного гепарина, а не НМГ при положительных результатах обследования. Терапия с использованием прогестерона считается неэффективной, но может применяться у некоторых пациенток с ПНБ. Руководство ASRM не рекомендует скрининг на наличие антитиреоидных антител или инфекционных агентов, таких как хламидии, микоплазмы или возбудители БВ. Аллоиммунное тестирование, иммунизация лейкоцитами отца и терапия ИВВ также не рекомендуются. Об использовании экзогенного введения ХГЧ не упоминается.**

Руководство ESHRE<sup>3</sup> было опубликовано в 2006 г. и сейчас, спустя 8 лет, требует обновления. Тем не менее руководство ESHRE, как и RCOG, ограничивает определение ПНБ тремя последовательными потерями беременности и более. Оно учитывает различные типы пациенток, а во введении сказано: «Количество потерь беременности в анамнезе и возраст матери являются наиболее важными факторами, которые должны приниматься во внимание при планировании исследований лечения. В идеале в исследовании должна проводиться стратификация по количеству потерь беременности в анамнезе и возрасту матери с рандомизацией между контрольным и экспериментальным вмешательством в пределах каждой группы риска». В протоколе отдельно обсуждаются диагностика причин и лечебные вмешательства и, в отличие от руководства RCOG, не указывается уровень доказательности рекомендаций. Протокол не рекомендует определять уровень глюкозы в крови и проводить анализы, направленные на определение функции щитовидной железы, титр АФА (ВАК и АКЛА), кариотипирование родителей и оценку полости матки с помощью УЗИ органов малого таза или ГСГ. Гистероскопия и лапароскопия выделяются как высокотехнологичные исследования, но из протокола неясно, кому из пациенток показаны эти исследования. Существует новая категория исследований, которые необходимо использовать в рамках клинических испытаний. Они включают кариотипирование плода, определение уровня НК-клеток, биопсию эндометрия в лютеиновой фазе и определение уровня гомоцистеина. Лечение в этом протоколе классифицируется отдельно от диагностических мероприятий. Психологическая поддержка и консультирование женщин по поводу здорового образа жизни, в том числе о диетах, воздержании, снижении употребления кофе, отказе от курения, употребления алкоголя, описываются как доказанные методы лечения. Тем не менее никаких доказательств, результатов или ссылок для подтверждения эффективности этих методов лечения не приводится. Для выработки рекомендаций в отношении следующих методов необходимы крупные рандомизированные исследования: использования ацетилсалициловой кислоты (Аспирин<sup>®</sup>) и НМГ или нефракционированного гепарина при АФС,

антикоагулянтов при наследственной тромбофилии, терапии препаратами прогестерона, ИВВ, фолиевой кислотой у женщин с гипергомоцистеинемией и иммунизации лейкоцитами доноров. Тем не менее **эффективность иммунизации лейкоцитами отца, как и использование поливитаминов, остается недоказанной. В руководстве сказано, что использование глюкокортикоидов в первой половине беременности приносит больше вреда, чем пользы.** По этому вопросу также не приведено никаких доказательств или ссылок.

В табл. 40.2 показаны различия в рекомендациях по обследованию и лечению в трех представленных протоколах. Опираясь на эти руководства, врач может оказаться в затруднительном положении, когда будет определять, какие методы исследования и лечения ему необходимо использовать.

Таблица 40.2

Исследование или лечение	Протокол RCOG	Протокол ASRM	Протокол ESHRE
Кариотипирование родителей	Не рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Кариотипирование плода	Рекомендуется	Рекомендуется	Требуются исследования
Исследование полости матки	Рекомендуется	Недостаточно доказательств	Рекомендуется
Резекция перегородки матки	Недостаточно доказательств	Следует рассмотреть	—
Исследование на АФС (АФА и ВАК)	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Лечение АФС с использованием гепарина и ацетилсалициловой кислоты (Аспирин*)	Рекомендуется	Рекомендуется	Недостаточно доказательств
Исследование лютеиновой фазы	—	Не рекомендуется	Недостаточно доказательств, требуются исследования
Терапия прогестероном	Недостаточно доказательств	Недостаточно доказательств	Недостаточно доказательств. Необходимо больше рандомизированных исследований
Терапия ХГЧ	Недостаточно доказательств	—	—
Исследование на БВ	Недостаточно доказательств	Не рекомендуется	—
Исследование на БВ	Рекомендуется при потерях беременности во II триместре	Не рекомендуется	Рекомендуется в качестве передовых исследований
Терапия антикоагулянтами при врожденной тромбофилии	Недостаточно доказательств	—	Недостаточно доказательств

Окончание табл. 40.2

Исследование или лечение	Протокол RCOG	Протокол ASRM	Протокол ESHRE
Исследование функции щитовидной железы	—	Рекомендуется	Рекомендуется
Тест на толерантность к глюкозе	—	—	Рекомендуется
Определение уровня пролактина	—	Рекомендуется	—
Исследование на TORCH-инфекции	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Аллоиммунное тестирование	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Недостаточно доказательств
Иммунотерапия	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Недостаточно доказательств. Требуется проведение рандомизированных исследований для использования внутривенных Ig и донорских лейкоцитов; влияние иммунизации лейкоцитами отца не выявлено
Психологическая поддержка	Недостаточно доказательств	Рекомендуется	Рекомендуется
Диета, отказ от курения и алкоголя	—	—	Рекомендуется
Терапия фолиевой кислотой при гипергомоцистемии	—	—	Недостаточно доказательств
Прием витаминов	—	—	Не рекомендуется
Терапия глюкокортикоидами	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется

**Примечания.** RCOG — Королевский колледж акушерства и гинекологии; ASRM — Американское общество репродуктивной медицины; ESHRE — Европейское общество репродукции человека и эмбриологии; АФС — антифосфолипидный синдром; ВАК — волчаночный антикоагулянт; ХГЧ — хорионический гормон человека.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДАЛЬНЕЙШИЙ ПРОГНОЗ

Вероятность потери третьей беременности после двух выкидышей обычно составляет примерно 20%, а вероятность возникновения четвертой потери беременности после трех прерываний беременности — 40%. Тем не менее данные о частоте рождения живого ребенка при двух и трех спонтанных абортах в анамнезе, согласно данным некоторых исследователей, отсутствуют<sup>17</sup>. При некоторых формах невынашивания беременности частота рецидивов неизвестна,

например, при повторной биохимической беременности, после ЭКО, при АФС и у женщин позднего репродуктивного возраста. Тем не менее существуют определенные факторы, которые помогают предсказать прогноз. К ним относятся: 1) количество потерь беременности в анамнезе (чем больше этот показатель, тем ниже шанс рождения живого ребенка)<sup>18</sup>; 2) первичный, вторичный и третичный аборт. Вторичный аборт имеет лучший прогноз, чем первичный<sup>7</sup>; 3) кариотип предыдущей потери беременности. Пациентки с анеуплоидией abortивного материала имеют более высокий шанс на рождение живого ребенка<sup>9,19</sup> [на рис. 4.1 (глава 4) указан прогноз в зависимости от кариотипа плода]; 4) наличие бесплодия в анамнезе<sup>20,21</sup>; 5) возраст матери<sup>18,21</sup>; 6) комплементозависимые антитела к антигенам отца также описываются как предикторы благоприятного исхода беременности<sup>20,22</sup>; 7) количество НК-клеток<sup>23,24</sup>; 8) потеря беременности на ранних или поздних сроках гестации. Пациентки с потерями на поздних сроках имеют более неблагоприятный прогноз<sup>8</sup>.

Наиболее важным прогностическим фактором является количество выкидышей в анамнезе. На рис. 1.1 (глава 1) отражено снижение частоты рождения живого ребенка при увеличении количества потерь беременности в анамнезе. Карп (*Carp*) и соавт.<sup>7</sup> ранее опубликовали данные собственного исследования. После трех потерь беременности в анамнезе частота рождения живого ребенка у пациенток с ПНБ неустановленной этиологии, не получавших лечения, составила 55% (33 пациентки из 85). Частота рождения живого ребенка после четырех спонтанных абортов составила 45% (17 из 38), после пяти — 41% (10 из 24), после шести — 13% (2 из 15) и 23% после 7–12 спонтанных абортов (4 из 17).

На рис. 40.1 показан эффект лечения после обследования пациенток с двумя потерями беременности. При последующей частоте рождения живого



**Рис. 40.1. Количество потерь беременности в анамнезе и эффект коррекции факторов со стороны матери.** Пациентки с двумя выкидышами имеют шанс рождения живого ребенка около 80% при отсутствии лечения. Если в 50% последующих спонтанных абортов выявляются хромосомные нарушения, любое лечение, направленное на устранение причин со стороны матери, может увеличить частоту рождения живого ребенка до 90%. Для того чтобы показать статистическую значимость между 80 и 90%, необходимо масштабное исследование. Именно поэтому большинство схем лечения, используемых у пациенток с двумя потерями беременности, окажется неэффективным. Лечение пациенток с тремя потерями беременности позволяет повысить частоту рождения живого ребенка на 20%. Тем не менее, если лечение используется у пациенток с неблагоприятным прогнозом, коэффициент рождаемости может быть увеличен на 32%, что позволяет относительно легко показать статистически значимый эффект лечения

Таблица 40.3

**Относительный прогноз в зависимости от клинических особенностей**

Характеристики пациенток	Благоприятный прогноз	Промежуточный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Количество спонтанных абортов	2	4	5
	3		6
			7
			8 9
Возраст, годы	20	30	40
Кариотип абортивного материала	Патологический	Нормальный	Нормальный
Первичный или вторичный спонтанные аборты	Вторичный	Первичный или третичный	Первичный или третичный
Потери беременности на ранних или поздних сроках беременности	Ранние	Ранние	Поздние
Бесплодие	Отсутствует	—	Присутствует
Комплементозависимые антитела к антигенам отца	Присутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Количество НК-клеток	Норма	—	Повышено

ребенка 80% и наличии в 50% последующих спонтанных абортов хромосомных аномалий любое лечение, направленное на устранение причин потери беременности со стороны матери, может увеличить частоту рождения живого ребенка до 90%. Для того чтобы показать статистическую значимость между 80 и 90%, необходимо масштабное исследование. Любое исследование, включающее пациенток с двумя выкидышами, покажет отсутствие эффективности лечения. Даже руководство ASRM<sup>5</sup>, которое рассматривает два случая потери беременности и более в качестве показания к обследованию и началу лечения, предполагает, что научно-исследовательские работы должны быть ограничены пациентками с тремя потерями беременности и более. В табл. 40.3 показана примерная прогностическая шкала в соответствии с различными прогностическими факторами, которая должна дать врачам и пациенткам примерное представление об относительном прогнозе.

**ПАЦИЕНТКИ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**

Это группа пациенток с двумя или тремя спонтанными абортами в I триместре. Пациентки с благоприятным прогнозом требуют небольшого по объему обследования. Тем не менее они нуждаются в подтверждении прогноза и оказании психологической поддержки. Регулярное УЗИ должно успокоить пациентку и ее партнера, показав, что беременность развивается нормально. Центры нарушений беременности на малом сроке в Великобритании имеют неоценимое значение в реализации этого подхода, особенно если они

позволяют пациентке обратиться к ним в любое время. Пациентка должна быть уверена, что в случае еще одного спонтанного аборта будут проводиться дальнейшие исследования, в том числе кариотипирование abortивного материала и эмбриоскопия при наличии показаний. Вряд ли пациентки с благоприятным прогнозом нуждаются в медикаментозной терапии на эмпирической основе. Возникает вопрос о пациентках, обследование которых было неполным. Например, если у пациентки с двумя случаями гибели оплодотворенной яйцеклетки обнаруживается перегородка полости матки, возникает сомнение, что именно она является причиной невынашивания беременности. Возникает вопрос: необходимо ли проводить ее резекцию, учитывая, что описаны случаи, когда перегородка полости матки приводит к прерыванию беременности с рождением живого ребенка во II и в III триместрах по типу мини-родов<sup>25</sup>? Таким образом, может быть, имеет смысл оставить перегородку, так как на сегодняшний день нет доказательств, что она является причиной потери беременности? Или ее следует удалить, так как она может быть причиной поздних абортoв и преждевременных родов? Эти вопросы необходимо обсуждать с пациенткой и ее партнером. Важно помнить, что при выборе алгоритма диагностики и лечения на основании официальных протоколов необходимо учитывать мнение пациентки. В любой клинике по лечению ПНБ большинство пациенток будут иметь благоприятный прогноз. Однако этот факт не должен оказывать влияния на лечение пациенток с неблагоприятным прогнозом. В главе 41 показан протокол лечения пациенток с благоприятным и промежуточным прогнозом, у которых различают прерывание беременности вследствие анеуплоидии у эмбриона или потерю беременности на фоне неэффективности устранения этиологических факторов со стороны матери.

## ПАЦИЕНТКИ С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Это группа пациенток с тремя или четырьмя спонтанными абортoми в анамнезе. Прогноз рождения живого ребенка после трех выкидышей составляет около 60% (около 40% — после четырех потерь беременности) (рис. 40.1). Если эти пациентки входят в исследование, коррекция этиологических факторов у матери может повысить частоту рождения живого ребенка примерно на 25%, что показано на рис. 40.1. И опять же, исследование влияния устранения этиологических факторов у матери потребует большого числа исследуемых пациенток, чтобы показать достоверное преимущество конкретного метода. Например, иммунизация лейкоцитами отца показала статистически значимое преимущество в исследовании RMITG с участием 419 пациенток<sup>20</sup>, но в исследовании Обера (*Ober*) и соавт.<sup>14</sup>, включившем 200 пациенток, такой достоверности не получено. Мы считаем, что эти пациентки должны пройти обследование, при этом в стандартных протоколах, представленных выше, можно найти указания на критерии для назначения тех или иных исследований. В этой группе пациенток обследование может быть различным в зависимости от клинической картины. Различные клинические проявления и их вероятные причины описаны ниже. У пациенток с промежуточным прогнозом лечение должно быть направлено на устранение причины, насколько это возможно. Однако, несмотря на полное обследование, этиологию часто установить не удастся. В этих случаях может использоваться эмпирическая

терапия препаратами прогестерона или ХГЧ, учитывая наличие данных об их эффективности (хоть и спорных)<sup>26–29</sup>, согласно которым эти гормоны могут улучшить прогноз примерно на 25%. Это лечение является эмпирическим, поскольку нет никаких исследований, проведенных в интервале между беременностями, которые позволяют диагностировать дефицит гормонов. Проблемы могут возникать также в ситуации, когда клиническая картина противоречит данным лабораторных исследований. Например, следует ли пациентке с наличием АФА и хромосомными нарушениями в абортивном материале при предыдущей беременности назначать лечение антикоагулянтами? При интерпретации результатов, полученных у пациенток с благоприятным прогнозом, необходимы навыки и опыт.

Если есть предположительный диагноз, необходимо назначать соответствующее лечение. Некоторые примеры приведены ниже.

1. Хромосомные аберрации у родителей. Мнения о том, имеют ли эти пациентки неблагоприятный прогноз, разделились<sup>30–33</sup>. Кроме того, по всей видимости, у них происходит потеря эукариотипических эмбрионов<sup>34</sup>. Только небольшое число эмбрионов наследуют аберрации в несбалансированной форме (5 из 39 абортусов в исследовании Карпа (*Carp*) и соавт.<sup>34</sup>). Однако, если плод наследует хромосомные аберрации в несбалансированной форме, ПГД может быть подходящим методом лечения.
2. Хромосомные аберрации плода. При наличии аберраций у эмбриона или плода прогноз последующей беременности, как правило, благоприятен. Тем не менее у некоторых пациенток анеуплоидии могут рецидивировать. В исследовании, проведенном Карпом (*Carp*) и соавт.<sup>34</sup>, рецидивы произошли у 19% абортусов, а в исследовании Салливана (*Sullivan*) и соавт.<sup>35</sup> — у 10% пациенток. В случаях повторной анеуплоидии целесообразна ПГД.
3. АФА, как правило, считаются причиной невынашивания беременности, а всем пациенткам с наличием АФС показано лечение. Однако должны соблюдаться критерии Саппоро с интервалом исследования не менее 12 нед до установления окончательного диагноза<sup>16</sup>. Может возникнуть ситуация, когда строгие критерии Саппоро должны быть смягчены при ПНБ, как предложено в главе 20. Однако плацебо-контролируемых исследований по использованию антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) в лечении АФС или синдрома репродуктивной аутоиммунной недостаточности проведено не было. По результатам анкетирования<sup>36</sup>, в котором приняли участие 16 экспертов в области акушерства, ревматологии, иммунологии и внутренних болезней в США, Великобритании, Франции, Испании, Голландии, Италии, Израиле, Аргентине и Бразилии, общее мнение заключалось в том, что необходима терапия НМГ и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) с момента установления факта беременности. Тем не менее до сих пор не представлено никаких доказательств эффективности лечения ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>). Более того, в метаанализе данных трех исследований использования ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) не смогли обнаружить доказательств какого-либо терапевтического эффекта.

4. Роль наследственных тромбофилий в потере беременности является спорной. Предполагается, что они связаны с потерями беременности на поздних сроках, но не в I триместре<sup>13</sup>. Тем не менее данные литературы по этому вопросу расходятся. Наследственные тромбофилии, связанные с дефицитом протеина С и активностью антитромбина, определяются с помощью хромогенных анализов, а антиген к свободному протеину S определяется с помощью ИФА. Дефицит протеинов С и S, антитромбина диагностируется в том случае, если уровень соответствующего протеина снижен более чем на два СО от среднего уровня. Резистентность к протеину С оценивается с помощью коагуляционных тестов. Мутация фактора V Лейдена, замена С677Т в гене *MTHFR* и *G20210A* в гене фактора II обнаруживаются путем амплификации в ПЦР. Однако подобное тестирование является дорогостоящим. По всей видимости, определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови натощак является более пригодным показателем, чем определение мутаций *MTHFR*. В настоящее время мы проводим лечение пациенток с наследственными формами тромбофилии антикоагулянтами, обычно с использованием НМГ эноксапарина. В сравнительном когортном, но не рандомизированном исследовании<sup>38</sup> этот препарат позволил повысить частоту рождения живого ребенка на 25%. Для определения оправданности такого подхода необходимы рандомизированные исследования.
5. На сегодняшний день также проведено недостаточное количество исследований для определения роли аномалий развития матки в этиологии ПНБ. Классически для диагностики аномалий матки используется ГСГ, однако лучевая нагрузка оказывает неблагоприятное влияние на пациентку и позволяет диагностировать состояние только полости матки. ГСГ не позволяет дифференцировать перегородку полости матки от двурогой матки. Тем не менее это наиболее информативная процедура для диагностики других внутриматочных аномалий, таких как полипы эндометрия, субмукозная миома матки и др. Трехмерное УЗИ, судя по всему, является наилучшим методом для дифференциальной диагностики перегородки полости матки и двурогой матки. Это разграничение крайне важно, если планируется проведение гистероскопической септотомии. Тем не менее трехмерное УЗИ требует наличия специального оборудования и высококвалифицированного персонала.

## ПАЦИЕНТКИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

В эту группу входят женщины с пятью потерями беременности и более. Саравелос (*Saravelos*) и Ли (*Li*)<sup>17</sup> классифицируют их как пациенток с ПНБ 2-го типа. Информации об этой группе пациенток в литературных источниках недостаточно. Проведено несколько исследований данной группы пациенток. Они составляют около 20% общего числа пациенток в регистре иммунотерапии ПНБ и 30% пациенток в нашем исследовании<sup>39</sup>. Тем не менее их доля будет меньше в центрах, использующих определение ПНБ ASRM (2 спонтанных аборта и более). Главная особенность, которая отличает этих пациенток, заключается в том, что им, как правило, уже провели все доступные методы исследования и эмпирического лечения. Этими женщинами были опробованы

гормональные препараты, антикоагулянты, гистероскопия, а часто и ЭКО. Кроме того, сюда могут входить пациентки с АФС при неэффективности проводимой терапии, больные, перенесшие оперативные вмешательства по поводу аномалий матки без эффекта в плане вынашивания беременности, а в нашем центре — и больные с наследственными формами тромбофилии, получавшие лечение антикоагулянтами без благоприятного эффекта в отношении гестации. Тем не менее большинству из этих женщин кариотипирование abortивного материала не проводилось. После пяти потерь беременности и более риск наличия хромосомных aberrаций у эмбриона ниже, чем после трех. Огасавара (*Ogasawara*) и соавт.<sup>9</sup> четко показали, что частота хромосомных aberrаций у эмбриона уменьшается с увеличением числа потерь беременности. Наш подход к этим пациенткам заключается в проведении дискутабельных методов исследования и лечения. Различные руководства рекомендуют обнадеживать пациенток возможностью благоприятного прогноза, однако в данной группе женщин это неприменимо. Может быть показательным проведение перекрестного цитотоксического тестирования между сывороткой матери и клетками отца для обнаружения комплементозависимых антител к антигенам отца. Отсутствие антител указывает на более неблагоприятный прогноз<sup>20</sup>, а их наличие — наоборот. Определение количества и активности НК-клеток также может быть информативным<sup>22</sup>. В периферической крови при ПНБ было обнаружено увеличение числа НК-клеток<sup>40</sup>, особенно при первичных абортах<sup>41</sup>. Также было показано, что увеличение количества и активности НК-клеток связано с неблагоприятным прогнозом при последующей беременности<sup>42,43</sup>.

У пациенток с *неблагоприятным* прогнозом при отсутствии эффекта от других видов лечения *иммунотерапия приносит больше пользы, чем после двух или трех спонтанных аборт*<sup>39,44–46</sup>. Рандомизированные исследования и мета-анализы данных по иммунизации лейкоцитами отца не подходят для оценки эффективности у пациенток с неблагоприятным прогнозом. Это связано с тем, что их результаты сглаживаются результатами пациенток с благоприятным или промежуточным прогнозом. Эффективность ИВВ также не доказана, так как пациентки рассматривались как однородная группа<sup>40</sup>. Однако при отборе *пациенток с неблагоприятным прогнозом Ig повышают частоту рождения живого ребенка*<sup>45,46</sup>. Проведение иммунотерапии, вероятно, более целесообразно у пациенток с потерями кариотипически нормальных эмбрионов<sup>47</sup>.

Как и у пациенток с промежуточным прогнозом, мы стараемся проводить этой группе пациенток кариотипирование эмбрионов. **Если иммунотерапия не дает эффекта, а эмбрион при кариотипировании имеет нормальный набор хромосом, только суррогатное материнство может позволить увеличить частоту рождения живого ребенка.** Однако если выявляются аномалии кариотипа, может быть предпринята попытка еще одной беременности на фоне иммунотерапии, но нужно помнить, что иммунотерапия не предупреждает развития хромосомных aberrаций. В связи с этим, если пациентка этой группы теряет два эмбриона с аномальным кариотипом, необходима ПГД.

## РЕЗИСТЕНТНЫЕ ПАЦИЕНТКИ

Пациентки с тремя спонтанными абортами имеют шанс на рождение живого ребенка при последующей беременности около 60–70% и 30–40% вероятность четвертой потери беременности. Пациентки с четырьмя спонтанными

абортами имеют риск потери последующей беременности 50–60%. Именно поэтому после трех выкидышей у 15–24% пациенток возникают еще два выкидыша (см. рис. 1.1). Ни одно из перечисленных выше руководств не дает никаких указаний в отношении резистентных пациенток, рекомендации касаются только беременности на ранних сроках. Ниже описан подход авторов. Если последующий выкидыш происходит в I триместре, необходимо проведение кариотипирования эмбриона. Если обычное кариотипирование провести не удастся из-за отсутствия роста культуры, ДНК можно получить непосредственно из abortивного материала и выполнить СГГ. В качестве альтернативы может быть выполнена эмбриоскопия для исключения аномалий эмбриона при доступности этой процедуры. Если эмбрион анеуплоидный или имеет другие отклонения от нормы, анеуплоидия может быть изолированным событием, и прогноз для последующих беременностей более благоприятен (см. главу 4). Если было назначено лечение этиологических факторов невынашивания беременности со стороны матери, аномалии плода могут быть вмешивающимся фактором, и будет вполне оправданным повторение того же курса лечения. Тем не менее в случае рецидива анеуплоидии необходимо выполнить ПГС.

Если эмбрион при генетическом тестировании является нормальным, необходимо рассмотреть другие виды лечения. Например, если проводилась терапия прогестероном, может потребоваться использование ХГЧ или иммунотерапии.

Если последующая потеря беременности происходит во II или в III триместре, в целях исключения аномалий матки может быть выполнена гистероскопия (если она ранее не проводилась).

Если для лечения АФС использовались антикоагулянты, можно увеличить дозу. В резистентных случаях с пятью потерями беременности и более может быть использовано нестандартное лечение, не имеющее доказательной базы, например, ИВВ или суррогатное материнство.

## ОСОБЫЕ ФОРМЫ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Большинство потерь беременности обусловлены анэмбрионией, при которой не определяются сердцебиение эмбриона и его тень при УЗИ. Мы склонны оценивать этих пациенток в зависимости от прогноза, как было указано выше, и проводить лечение в зависимости от результатов кариотипирования эмбриона.

### ПОВТОРНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Эта группа пациенток имеет более благоприятный прогноз в сравнении с потерями в I триместре<sup>8</sup>, поэтому считается оправданным проводить диагностику и лечение после двух случаев гибели плода во II триместре. **Риск потери беременности во II триместре из-за хромосомных aberrаций ниже, чем при спонтанных абортах в I триместре.** Тем не менее у плода могут иметься структурные аномалии. В связи с этим в установлении диагноза может помочь детальное проведение УЗИ. Еще одним методом диагностики структурных аномалий плода является эмбриоскопия. Необходимо исключить сахарный диабет, так как он предрасполагает к аномалиям у плода.

Тромботические механизмы, связанные с АФС или наследственными формами тромбофилии, чаще вызывают потерю беременности во II триместре, чем в I<sup>13,48</sup>. Если какая-то из причин тромбозов сочетается с рецидивирующими потерями плода во II триместре, оправданно лечение антикоагулянтами. Постоянно определяются новые формы тромбофилии. Микрочастицы и дефицит протеина Z представляют собой два таких примера. Эти тромбофилии в протокол обследования обычно не включаются. Тем не менее существует достаточно доказательств эффективности использования антикоагулянтов на эмпирической основе при отсутствии АФС или наследственных тромбофилий. На сегодняшний день ни в одном исследовании не была оценена эффективность антикоагулянтов при необъяснимых рецидивирующих потерях беременности во II триместре.

Дрейкели (*Drakeley*) и соавт.<sup>49</sup> обобщили анализ базы данных 636 пациенток, которые посетили клинику невынашивания беременности в Великобритании. В их исследовании на потери беременности во II триместре приходится 25% случаев. При этом у 33% пациенток были выявлены АФА, у 4% — аномалии развития матки, 3% потерь беременности можно объяснить инфекционным фактором, у 2% пациенток диагностирован гипотиреоз. У 50% пациенток установить причину потери беременности не удалось. Тем не менее в этом анализе исследование на наследственные формы тромбофилии не проводилось.

### ПОТЕРИ ЖИВОГО ЭМБРИОНА

**Живой эмбрион может быть потерян в I или во II триместре.** Отличительной чертой такого типа прерывания беременности является то, что **возникает сократительная активность матки**, а гибели эмбриона предшествует вагинальное кровотечение. Также возможны отслойка плаценты и образование ретроплацентарной гематомы. Такая форма потери беременности встречается относительно редко, составляя около 11% случаев ПНБ<sup>50</sup>. Это редко бывает связано с нарушениями со стороны эмбриона или плода, а преимущественно обусловлено **аномалиями матки или другими материнскими факторами**. Однако пациентки с подобной клинической картиной потери беременности не исследовались в качестве отдельной группы. Следовательно, нет никаких доказательств в поддержку каких-либо выводов по данной группе женщин. В I триместре беременности подобный вариант прерывания беременности достаточно характерен. Эмбрион развивается нормально. Внезапно возникают сокращения матки, и происходит аборт. При этом спонтанный аборт может происходить стремительно, в течение получаса<sup>50</sup>, либо длительно. При таком варианте потери беременности мы рекомендуем обследование на наличие аномалий матки и инфекций. У пациенток с наличием ретрохориальной гематомы во время беременности имеет смысл использовать эмпирическую антибактериальную терапию в целях предупреждения инфицирования гематомы. При развитии инфицирования развивается сократительная деятельность матки с быстрым изгнанием плодного яйца. По данным Пелинеску-Онсаиула (*Pelinescu-Onciul*)<sup>51</sup>, прием внутрь дидрогестерона, являющегося прогестагеном, является эффективным методом профилактики развития ретроплацентарной гематомы, которая в дальнейшем приводит к спонтанному аборту.

При потерях живого плода во II триместре беременности необходимо проводить обследование на наличие аномалий матки, инфекций и сахарного диабета (который предрасполагает к развитию инфекционного процесса).

При развитии сократительной деятельности матки во II триместре целесообразно использование токолитиков и прогестагенов, хотя последние, как правило, при уже начавшихся сокращениях матки неэффективны. Исследования для определения оптимальной тактики ведения также не проводились.

К сожалению, многие пациентки не знают характер выкидыша, который у них произошел. Это можно установить только при УЗИ в целях определения сердцебиения плода до развития спонтанного аборта.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В следующем разделе представлены трудные случаи ПНБ. Это сделано для того, чтобы показать вероятные причины их развития и тактику ведения.

### ПАЦИЕНТКА №1

Возраст пациентки — 22 года, роды отсутствуют, имеет в анамнезе шесть выкидышей на сроке 8–9 нед. Сердцебиение у эмбриона не обнаруживалось ни разу, за исключением четвертой беременности, когда сердцебиение определялось на сроке гестации 6 нед. Однако плодное яйцо на сроке гестации 7 нед не визуализировалось, в связи с чем было проведено выскабливание полости матки на сроке гестации 9 нед в связи с анэмбрионией. При четвертой беременности установлен нормальный кариотип эмбриона (46,XX). Кариотип родителей — в пределах нормы (46,XX и 46,XY). Не выявлено ВАК, АКЛА и наследственных форм тромбофилий. Уровни ЛГ, ФСГ и пролактина — в пределах нормы. Уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы составил 18 нг/мл. Функция щитовидной железы не нарушена. Признаки сахарного диабета отсутствуют. При гистероскопии изменений в полости матки не обнаружено. Исследование на комплементозависимые антитела к антигенам отца показало отрицательные результаты. Во время третьей беременности использовалась терапия прогестероном. Во время четвертой и пятой беременности проводилось эмпирическое лечение эноксапарином и ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>). При шестой беременности лечение не проводилось. Между шестой и седьмой беременностями пациентке проведена иммунизация лейкоцитами отца. Иммунизация проводилась до сероконверсии с возникновением комплементозависимых антител к антигенам отца, направленных против HLA-антигенов.

Седьмая беременность протекала без осложнений. Никакие дополнительные препараты не вводили. Седьмая беременность завершилась рождением живой девочки массой 3580 г на сроке гестации 40 нед. Восьмая беременность также закончилась нормальными родами. Иммунизация лейкоцитами отца в настоящее время используется нечасто из-за широко распространенного убеждения, что этот метод неэффективен. Этот метод не будет признан в качестве стандарта лечения FDA, пока в других исследованиях в США не будет показана эффективность этого метода.

### ПАЦИЕНТКА №2

Возраст пациентки — 24 года, роды отсутствуют, в анамнезе три потери беременности на сроке гестации 12–16 нед. При тщательном изучении анамне-

за выясняется, что все аборт произошли при живом плоде. Гистероскопия вне беременности показала наличие большой и толстой перегородки матки. Внешний контур матки при лапароскопии не изменен. Перегородка матки была резецирована до дна гистероскопически. Четвертая беременность завершилась гибелью эмбриона на сроке 8 нед. Несмотря на то что четвертая потеря беременности может быть расценена как следствие неэффективного лечения, это не так, потому что при этом была выявлена триплоидия эмбриона.

Пятая беременность завершилась индукцией родов на сроке гестации 42 нед, а шестая беременность — спонтанными родами на сроке 40 нед.

### ПАЦИЕНТКА №3

Возраст пациентки — 30 лет. Роды одни. Вторичный аборт — после трех потерь беременности в середине II триместра. Первая беременность закончилась срочными неосложненными родами девочкой массой 4050 г. Вторая беременность завершилась гибелью плода на сроке 17 нед, а третья — на сроке 19 нед. Кариотип родителей в пределах нормы. Тест толерантности к глюкозе и функция щитовидной железы — без отклонений. При гистероскопии — полость матки не изменена. Исследование на тромбофилии показало гомозиготность по мутации *MTHFR*<sup>52, 53</sup>. Однако уровень гомоцистеина — в пределах нормы. Во время четвертой и пятой беременности проводилось лечение эноксапарином в дозе 40 мг с момента обнаружения сердцебиения плода. Тем не менее эти беременности закончились прерываниями на сроках 18 и 16 нед в связи с гибелью плода.

При шестой беременности проводилась терапия эноксапарином по 80 мг ежедневно. Беременность закончилась кесаревым сечением на сроке гестации 39 нед. Родился живой доношенный мальчик массой 3240 г. Доза 40 мг сравнивалась с дозой 80 мг в большом когортном исследовании<sup>54</sup>. Обе дозы показали одинаковую эффективность, однако у некоторых пациенток может потребоваться увеличение дозы.

### ПАЦИЕНТКА №4

Возраст пациентки — 38 лет, вторичный аборт — после рождения двух живых детей и затем последующих шести выкидышей, большинство из которых были замершими беременностями с исчезновением сердцебиения эмбриона на сроке 10–12 нед. При обследовании выявлена положительная реакция на комплементозависимые антитела к антигенам отца. Не выявлено АФС, тромбофилии или других причин спонтанных аборт. Кариотип родителей 46,XX и 46,XY со сбалансированной транслокацией t(14;13)(p11;12). Последующая беременность завершилась замершей беременностью на сроке 10 нед, ранее выявленное сердцебиение плода исчезло. Эта беременность оказалась 46,XY, -4,der(4:13), т.е. с моносомией по хромосоме 4. Вместо второй хромосомы 4 была хромосома с небольшой частью хромосомы 4 и транслокацией участков хромосом 13 и 14. Другими словами, была частичная моносомия по хромосоме 4, частичная трисомия по хромосомам 13 и 14. Пациентка была предупреждена о необходимости ПГД или предимплантационного скрининга, если она желает иметь еще одного ребенка. Между тем пациентка решила, что двоих детей ей достаточно.

### ПАЦИЕНТКА №5

Пациентка в возрасте 40 лет, роды отсутствуют. В анамнезе четыре потери беременности, разрыв плодных оболочек на сроке 20 нед, две гибели плода на сроке 20 нед, сопровождавшиеся артериальной гипертензией и гестационным сахарным диабетом. Четвертая беременность — замершая на сроке 14 нед. Эти четыре беременности были получены путем **четырёх циклов переноса зиготы в маточные трубы**. Не выявлено очевидных причин потерь беременности. Не выявлено АФС или врожденных тромбофилий. При гистероскопии отклонения не обнаружены. Кариотип родителей — 46,XX/46,XY.

Пятая беременность была достигнута на восьмом цикле ЭКО после 22 мес бесплодия. Пациентка получала лечение ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) по 100 мг/сут, однако беременность была искусственно прервана на сроке 22 нед из-за развития тяжелой преэклампсии с HELLP-синдромом.

Пациентке было предложено суррогатное материнство. Тем не менее у нее наступило спонтанное зачатие при подготовке к процедуре суррогатного материнства. Проводилось эмпирическое лечение эноксапарином по 40 мг/сут и 100 мг/сут ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>). На сроке гестации 12 нед скрининг выявил нормальную толщину воротникового пространства. В 13 нед наложен циркулярный шов по Широкарю (*Shirodkar*) из-за наличия разрыва плодных оболочек на сроке 20 нед в анамнезе. Тем не менее на сроке 18 нед возникли преэклампсия и гестационный сахарный диабет с последующей гибелью плода. Пациентка прошла процедуру суррогатного материнства. Суррогатная мать родила здорового мальчика.

### ПАЦИЕНТКА №6

Пациентка в возрасте 33 года. Из анамнеза: первая беременность, подтвержденная только биохимическими методами, с неизвестным уровнем  $\beta$ -ХГЧ. Вторая беременность — двойня. Один ребенок, с наличием крестцово-копчиковой опухоли, умер в 18 нед, второй ребенок родился в 32 нед с микроцефалией. Третья беременность — замершая на сроке 10 нед. Сердцебиение эмбриона определялось, но исчезло на 10-й неделе гестации. Четвертая беременность — кесарево сечение. Живой мальчик массой 3045 г. Пятая беременность — биохимическая, уровень  $\beta$ -ХГЧ — 600 мМЕ/л. Шестая беременность — биохимическая, уровень  $\beta$ -ХГЧ — 1200 мМЕ/л. Седьмая беременность определена биохимическими методами, уровень  $\beta$ -ХГЧ — 800 мМЕ/л.

Восьмая беременность — биохимическая, уровень  $\beta$ -ХГЧ — 866 мМЕ/л. Эта клиническая картина может не подпадать под определение ПНБ, описанное ASRM. Однако пациентка требует обследования и лечения. Обследование не выявило АФА, тромбофилии, аномалий матки, гормонального дисбаланса или хромосомных aberrаций у родителей.

## ВЫВОДЫ

ПНБ не является однородным состоянием. Следовательно, **нет единого протокола, который бы подходил для всех случаев**. Цель стандартных протоколов благородна: она заключается в том, чтобы рекомендовать врачам, не имеющим большого опыта в ведении пациенток с ПНБ, оптимальные методы обследования и лечения. Таким образом, стандартные протоколы направлены

на то, чтобы гарантировать эффективность лечения и отказаться от использования неэффективных методов. Тем не менее руководства, перечисленные выше, могут нанести больше вреда, чем пользы, так как они относятся к невынашиванию беременности как к однородному состоянию. Следовательно, их рекомендации исключают дифференцированный подход к лечению подгрупп пациенток. Оптимальный протокол основывается на точном диагнозе и лечении, направленном на выявленную причину ПНБ. **Кариотипирование и эмбриоскопия повышают точность диагностики эмбриональных или фетальных причин потери беременности.** Методики, которые не показали своей эффективности при исследовании на большой когорте, могут быть признаны очень эффективными при использовании в подгруппах с точно установленным диагнозом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Recurrent Miscarriage. Guideline No. 17. London : RCOG, 2003.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss, ACOG practice bulletin number 24, February 2001 // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2002. Vol. 78. P. 179–190.
3. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B. et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2216–2222.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. Guideline No. 17. London : RCOG, 2011.
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.
6. Saravelos S.H., Li T.C. Unexplained recurrent miscarriage: How can we explain it? // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 1882–1886.
7. Carp H.J.A. Update on recurrent pregnancy loss // *Contributions to Obstetrics and Gynaecology* / eds S.S. Ratnam, S.C. Ng, S. Arulkumaran. Singapore : Oxford University Press, 2000. P. 75–107.
8. Goldenberg R.L., Mayberry S.K., Copper R.L. et al. Pregnancy outcome following a second-trimester loss // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 81. P. 444–446.
9. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 300–304.
10. American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. P. S60.
11. Carp H.J.A., Toder V., Mashlach S. et al. The effect of paternal leucocyte immunization on implantation after recurrent biochemical pregnancies and repeated failure of embryo transfer // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 31. P. 112–115.
12. Farquharson R.G., Jauniaux E., Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 3008–3011.
13. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // *Lancet.* 1996. Vol. 348. P. 913–916.
14. Ober C., Karrison T., Odem R.R. et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: A randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 365–369.
15. Laskin C.A., Bombardier C., Hannah M.E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 148–153.

16. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 295–306.
17. Jaslow C.R., Carney J.L., Kutteh W.H. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 1234–1243.
18. Lund M., Kamper-Jorgensen M., Nielsen H.S. et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. P. 37–43.
19. Carp H., Toder V., Aviram A. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 678–682.
20. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. Worldwide collaborative observational study and metaanalysis on allogenic leucocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 55–72.
21. Cauchi M.N., Pepperell R., Kloss M. et al. Predictors of pregnancy success in repeated miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1991. Vol. 26. P. 72–75.
22. Orgad S., Gazit E., Lowenthal R. et al. The prognostic value of Antipaternal Antibodies and leukocyte immunizations on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2974–2979.
23. Aoki K., Kajiura S., Matsumoto Y. et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1340–1342.
24. Shakhar K., Ben-Eliyahu S., Rosen E. et al. Primary versus secondary recurrent miscarriage: Differences in number and activity of peripheral NK cells // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 368–375.
25. Rock J.A., Jones H.W. The clinical management of the double uterus // *Fertil. Steril.* 1977. Vol. 28. P. 798–806.
26. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: A metaanalysis of controlled trials // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. Vol. 96. P. 275–280.
27. Oates-Whitehead R.M., Haas D.M., Carrier J.A. Progesterone for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD003511.
28. Morley L.C., Simpson N., Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD008611.
29. Carp H.J.A. Recurrent miscarriage and hCG supplementation: A review and metaanalysis // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. P. 712–716.
30. Carp H.J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
31. Franssen M.T., Korevaar J.C., van der Veen F. et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Index [corrected]-control study // *BMJ.* 2006. Vol. 332. P. 759–763.
32. Barber J.C., Cockwell A.E., Grant E. et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? // *BJOG.* 2010. Vol. 117. P. 885–888.
33. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sato T. et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 367–373.
34. Carp H.J.A., Guetta E., Dorf H. et al. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 446–450.
35. Sullivan A.E., Silver R.M., LaCoursiere D.Y. et al. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 784–788.
36. Tincani A., Branch D.W., Levy R.A. et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome // *Lupus.* 2003. Vol. 12. P. 524–529.
37. Empson M., Lassere M., Craig J.C. et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. P. 135–144.

38. Carp H.J.A., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 433–438.
39. Carp H.J.A., Toder V., Torchinsky A. et al. Allogeneic leucocyte immunization in women with five or more recurrent abortions // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 250–255.
40. Seshadri S., Sunkara S.K. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. P. 429–438.
41. Shakhar K., Ben-Eliyahu S., Loewenthal R. et al. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 368–375.
42. Aoki K., Kajiura S., Matsumoto Y. et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 1340–1342.
43. Coulam C.B., Beaman K.D. Reciprocal alteration in circulating TJ6+ CD19+ and TJ6+ CD56+ leukocytes in early pregnancy predicts success or miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. Vol. 34. P. 219–224.
44. Daya S., Gunby J. The effectiveness of allogeneic leucocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32. P. 294–302.
45. Carp H.J.A., Toder V., Gazit E. Further experience with intravenous immunoglobulin in women with recurrent miscarriage and a poor prognosis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 46. P. 268–273.
46. Yamada H., Kishida T., Kobayashi N. et al. Massive Immunoglobulin Treatment in women with four or more recurrent spontaneous primary abortions of unexplained aetiology // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 2620–2623.
47. Clark D.A., Daya S., Coulam C.B. et al. Implications of abnormal human trophoblast karyotype of the evidence-based approach to the understanding, investigation, and treatment of recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Vol. 35. P. 495–498.
48. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77. P. 822–824.
49. Drakeley A.J., Quenby S., Farquharson R.G. Mid-trimester loss — appraisal of a screening protocol // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 1975–1980.
50. Carp H.J.A., Toder V., Mashiach S. et al. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms, and results of treatment // *Obstet. Gynecol. Surv.* 1990. Vol. 45. P. 657–669.
51. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone // *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23, suppl. 1. P. 77–81.
52. Arruda V.R., Von zuben P.M., Chiapurini L.C. et al. The mutation Ala677-Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: A risk factor for arterial disease and venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77. P. 818–821.
53. Nelen W.L., Blom H.J., Thomas C.M. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages // *J. Nutr.* 1998. Vol. 128. P. 1336–1341.
54. Brenner B., Hoffman R., Carp H., Dulitsky M. et al., LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 227–229.

## НОВЫЙ АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

---

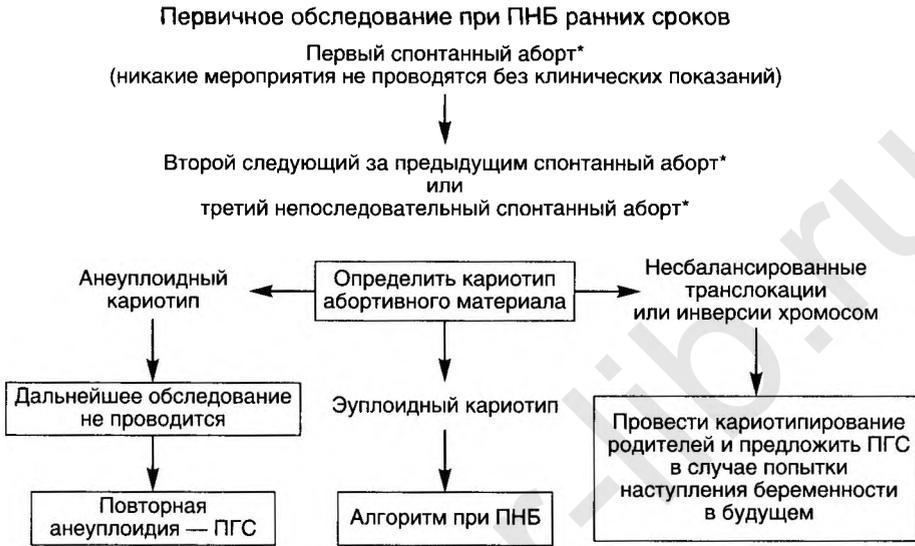
Уильям Х. Кутте, Раймонд В. Ке, Пол Р. Брезина

### ВВЕДЕНИЕ

ПНБ на ранних сроках в первую очередь является глубокой личной трагедией для пары, ищущей возможность иметь детей, и грозным клиническим вызовом для врача. Большие успехи достигнуты в определении частоты встречаемости и разнообразия этого гетерогенного нарушения. Однако вопросы, когда начинать обследовать подобную пару и что понимать под обследованием в полном объеме, на момент написания этой главы находятся в состоянии обсуждения. ASRM недавно опубликовало мнение комитета по диагностике и лечению ПНБ<sup>1</sup>. Несмотря на то что, согласно традиционному определению, ПНБ диагностируется при наличии в паре трех спонтанных потерь беременности и более следующих друг за другом, ASRM в настоящее время определяет ПНБ как две потери клинической беременности и более<sup>1</sup>. Клиническая беременность определяется как беременность, выявленная при УЗИ или гистопатологическом исследовании. Определение было изменено в связи с тем, что несколько исследований показали, что риск потери беременности после двух последовательных спонтанных прерываний беременности лишь немного ниже (24–29%), чем у женщин с тремя спонтанными абортными и более (31–33%)<sup>2</sup>. Таким образом, обследование и лечение разумно начинать после двух потерь беременности, следующих друг за другом<sup>1,3</sup>, особенно когда женщина старше 35 лет или когда у пары были трудности с зачатием<sup>4</sup>. Используя такое определение ПНБ, это состояние можно обнаружить у 1–2% женщин репродуктивного возраста<sup>5</sup>. Определенная причина невынашивания беременности может быть установлена более чем у половины пар после тщательного обследования<sup>3,6</sup>. Успешного исхода беременности можно добиться у 2/3 пар<sup>3,7</sup>.

Мы предлагаем новый алгоритм обследования и лечения при ПНБ (рис. 41.1). В рамках этой новой схемы проводить **обследование и лечение после первой потери беременности не рекомендуется**, так как это, как правило, является спорадическим событием. Общий риск потери беременности, диагностированной клиническими методами, составляет 15%<sup>2,8</sup>, однако исследования по оценке частоты потери беременности на основе высокочувствительных тестов количественного определения ХГЧ показали, что общая частота потерь беременности на доклинической и клинической стадии у женщин в возрасте 20–30 лет составляет около 25%. В то же время частота потерь беременности

у женщин в возрасте 40 лет и более по крайней мере в 2 раза выше<sup>2,8</sup>. ASRM в настоящее время дает рекомендации только в отношении клинической беременности и не дает никаких рекомендаций по потерям беременности на доклинической стадии.



\*Спонтанный аборт определяется как потеря беременности, диагностированной клиническими методами, документально подтвержденной УЗИ или гистопатологическим исследованием

**Рис. 41.1. Начальное обследование при привычном невынашивании на ранних сроках беременности.** В этой схеме описан алгоритм первичной оценки привычного невынашивания беременности на ранних сроках. Стрелками указаны действия врача при различных исходах, которые могут возникнуть при оценке привычного невынашивания беременности и соответствующих следующих шагах диагностического алгоритма

Обследование пациентки с ПНБ всегда должно включать сбор полного анамнеза, в том числе описание всех беременностей, имевших место до начала обследования, все отклонения от нормы результатов исследований при предыдущих потерях беременности, признаки острых или хронических инфекций или соматических заболеваний и любые физические или эмоциональные травмы перед наступлением беременности. Обращают внимание на наличие болезненных сокращений матки и кровотечения при предыдущих потерях беременности, наличие спонтанных абортов в семейном анамнезе, гинекологических операций или заболеваний. Обобщенно можно сказать, что диагностика и ведение пациенток с ПНБ включает изучение генетических, эндокринологических, иммунологических, анатомических и ятрогенных причин данного нарушения (табл. 41.1).

В главе 40 описаны различные типы ПНБ и принципы ведения пар с высокой частотой потерь беременности и неблагоприятным прогнозом. Однако большинство пар имеют два или три спонтанных аборта в I триместре беременности, и этот алгоритм относится к большей их части. У женщин с большим числом потерь беременности, рецидивирующими анеуплоидиями или при отсутствии рождения живого ребенка, несмотря на проводимое лечение,

Таблица 41.1

**Диагностика и ведение привычного невынашивания беременности**

Факторы	Диагностическое исследование	Терапия
Генетические	Кариотипирование родителей	Генетическое консультирование
	Кариотипирование abortивного материала	Донорство гамет, ПГД
Анатомические	ГСГ	Иссечение перегородки
	Гистероскопия	Миомэктомия
	Соногистерография. Трансвагинальное трехмерное УЗИ	Адгезиолизис
Эндокринологические	Прогестерон в середине лютеиновой фазы	Прогестерон
	Тиреотропный гормон	Левотироксин
	Пролактин	Бромокриптин, каберголин (Достинекс®)
	Гликированный гемоглобин A <sub>1c</sub>	Метформин
Иммунологические факторы	Волчаночный антикоагулянт	Гепарин + ацетилсалициловая кислота (Аспирин®)
	АФА	Гепарин + ацетилсалициловая кислота (Аспирин®)
	Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину	Гепарин + ацетилсалициловая кислота (Аспирин®)
Психологические факторы	Беседа	Группы поддержки
Ятрогенные факторы	Курение, употребление алкоголя, ожирение	Устранение вредных факторов
	Воздействие токсинов, химических агентов	Устранение воздействия

может потребоваться модификация этого алгоритма. Интересно, что ASRM уменьшило количество потерь беременности в определении ПНБ, для того чтобы обеспечить внедрение принципов этого руководства в отношении большинства пациенток, в то время как редактор этой книги пытается сосредоточиться на гораздо меньшем числе пациенток с пятью потерями беременности и более.

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ**

Предложенный нами алгоритм обследования и лечения ПНБ представлен на рис. 41.1. **Кариотипирование** abortивного материала рекомендуется проводить **после каждой второй следующей друг за другом потери** беременности или **каждой третьей непоследовательной потери** беременности. Продукты зачатия, полученные при аборте на ранних сроках, могут быть направлены на обычное кариотипирование или, как мы рекомендуем, подвергнуты анализу всех 23 пар

хромосом с использованием микрочипов. Результаты кариотипирования дают направление для дальнейшей оценки (рис. 41.1). Если продукты зачатия имеют анеуплоидный набор хромосом, дальнейшее обследование или лечение на этом этапе не рекомендуется, потому что причина этого нарушения не установлена. Однако если у пары в последующем вновь происходит потеря беременности, необходимо проводить кариотипирование abortивного материала. Хромосомное тестирование продуктов зачатия после второго спонтанного аборта позволяет сэкономить финансовые средства<sup>9, 10</sup>, избежать расходов, потери времени и приложения усилий на поиск материнских причин ПНБ. Если анеуплоидия обнаруживается повторно, необходимо рассмотреть возможность ПГС. Если в продуктах зачатия определяются несбалансированные транслокации или инверсии хромосом, диагностический алгоритм должен быть направлен на кариотипирование родителей с последующей ПГД. Если хромосомный набор продуктов зачатия при анализе оказывается нормальным, необходимо выполнить полное обследование по программе диагностики ПНБ с оценкой материнских факторов. Если кариотипирование продуктов зачатия ранее не проводилось, мы рекомендуем полный диагностический алгоритм при ПНБ после не менее двух следующих друг за другом потерь беременности (рис. 41.2).

В приведенный алгоритм принятия решений **не включены** три диагностических и лечебных метода, имеющих неуточненную ценность. К ним относится **изучение микробиологических факторов, тромбофилий и иммунотерапия**. Кроме того, в конкретных клинических ситуациях возможно использование и других диагностических методов.

## **ПОЛНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МАТЕРИНСКИХ ПРИЧИН ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

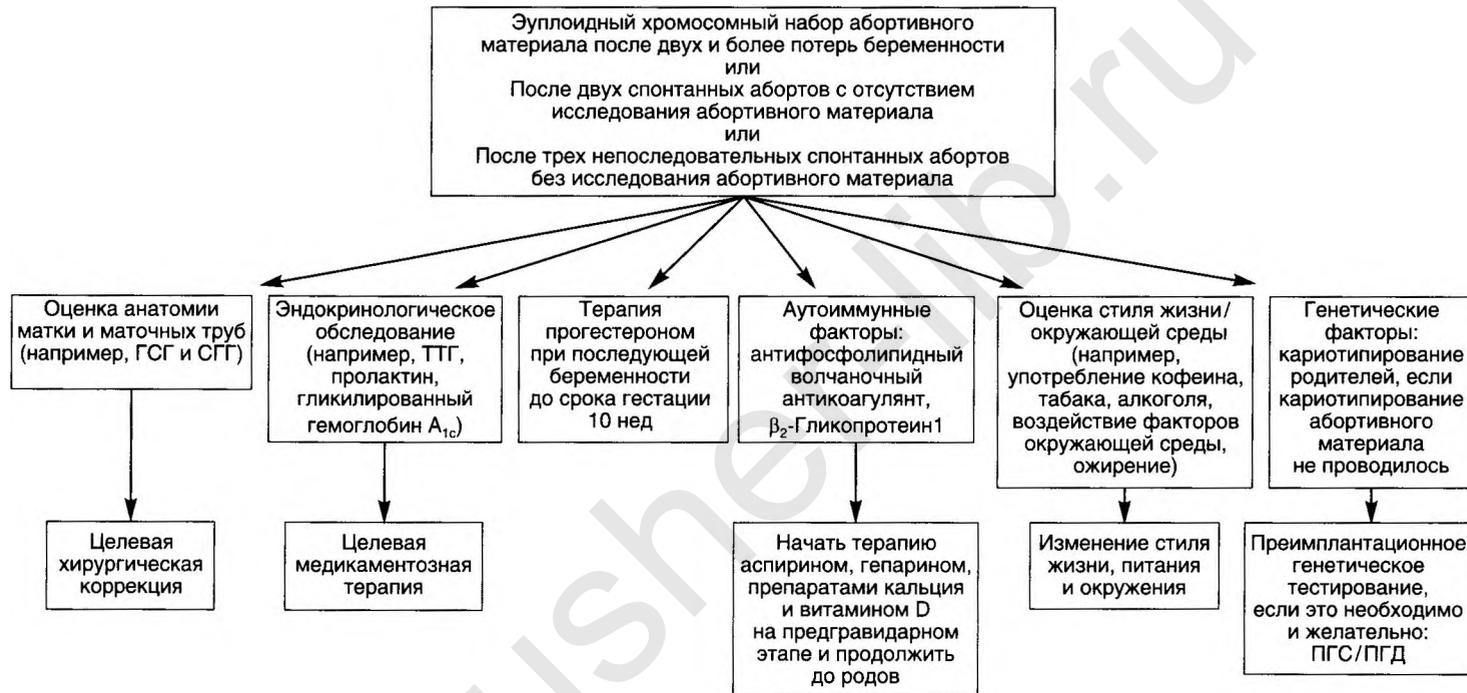
Все материнские факторы невынашивания беременности подробно обсуждаются в других главах этой книги. Ниже показано, что мы считаем целесообразным использовать этот алгоритм при двух спонтанных абортах и более с эуплоидным набором хромосом в abortивном материале, и литературные данные поддерживают эту точку зрения. Несмотря на то что не для всех пунктов имеются доказательства I степени, а некоторые из методов не рекомендованы ASRM или другими руководствами, указанными в предыдущей главе, ни один из них не был оценен при потере эуплоидной беременности с исключением из анализа анеуплоидных прерываний.

## **АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Значимость врожденных и приобретенных аномалий матки обобщена в главе 26.

Наиболее распространенной аномалией матки, сопровождающейся потерей беременности, является перегородка полости матки. Частота спонтанных абортов при ней высока, в среднем около 65% всех беременностей по данным некоторых исследований<sup>11</sup>. В нашем недавнем исследовании было обнаружено, что перегородка более часто обнаруживается у женщин с первичным ПНБ, чем с вторичным<sup>12</sup>. Согласно результатам неконтролируемых исследований, **резекция перегородки матки приводит к увеличению частоты родов в сравнении с отказом от хирургической коррекции**. Другие врожденные аномалии, такие

### Алгоритм для ПНБ ранних сроков



В приведенный алгоритм принятия решений не включено три диагностических и лечебных метода, имеющих неуточненную ценность. К ним относится изучение микробиологических факторов, тромбофилий и проведение иммунотерапии. Кроме того, в конкретных клинических ситуациях возможно использование и других диагностических методов

**Рис. 41.2** Обследование при привычном невынашивании беременности на ранних сроках. Описан алгоритм ведения пациентки с привычным невынашиванием беременности на ранних сроках. Стрелками указаны различные исходы, которые могут выявляться при обследовании пациентки с привычным невынашиванием беременности и помогают в выборе следующего шага при диагностике и лечении этой группы пациенток. ГСГ — гистеросальпингография; СГГ — соногистерография; ТТГ — тиреотропный гормон; ПГС — предимплантационный генетический скрининг; ПГД — предимплантационная генетическая диагностика; ОАК — общий анализ крови

как удвоение матки, двурогая и однорогая матка, чаще сочетаются с преждевременными родами.

Аномалии строения полости матки, такие как субмукозная миома и полипы, могут способствовать потере беременности. До недавнего времени считалось, что только субмукозные миоматозные узлы должны быть удалены хирургическим путем до попытки повторения беременности. Тем не менее некоторые недавние исследования, в которых проводилось определение частоты имплантации у женщин после ЭКО, показали достоверное уменьшение этого показателя при **интрамуральных лейомиомах размером от 30 мм**<sup>13</sup>. Неясно, имеет ли преимущество миомэктомия при обнаружении лейомиомы небольших размеров<sup>14</sup>.

В настоящее время нет проспективных исследований по оценке эффективности хирургической коррекции аномалий матки. Тем не менее Сигиура-Огасавара (*Sugiura-Ogasawara*)<sup>11</sup> описал результаты исследования по типу «случай–контроль» с участием 1570 пациенток с двумя спонтанными абортами и более, при которых аномалии матки влияли на прогрессирование нормальной (эуплоидной) беременности.

Несостоятельность шейки матки обычно вызывает потерю беременности во II, реже в I триместре беременности. Она может сочетаться с врожденными аномалиями матки, такими как перегородка полости матки или двурогая матка. Редко она может иметь врожденный характер, связанный с воздействием ДЭСБ во внутриутробном периоде<sup>15</sup>. Считается, что данное нарушение в большинстве случаев возникает вследствие хирургической травмы шейки матки при ее конизации, петлевой электрохирургической эксцизии, избыточной дилатации шейки матки при ранее проведенном прерывании беременности или разрывах в родах<sup>16</sup>.

## **ЭНДОКРИННЫЕ ПРИЧИНЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Эндокринные факторы могут привносить свой вклад в 8–12% случаев невынашивания беременности. Полный их список приведен в главе 13. Эндокринологическая оценка является важным компонентом алгоритма обследования и лечения ПНБ.

### **Недостаточность лютеиновой фазы**

НЛФ считается неспособность желтого тела секретировать прогестерон в достаточно высоких количествах или слишком кратковременный период его секреции. Большинство данных свидетельствует о том, что НЛФ является преовуляторным событием, скорее всего, связанным с изменением преовуляторной стимуляции эстрогенами, что может указывать на низкое качество ооцита или снижение функции желтого тела<sup>17, 18</sup>. Однако уровень прогестерона подвержен значительным колебаниям из-за импульсного режима высвобождения ЛГ. Кроме того, связь между уровнем прогестерона в сыворотке крови и гистологическими изменениями в эндометрии является нечеткой<sup>19</sup>. Необходимо принимать во внимание, что низкий уровень прогестерона может быть связан с непрогрессирующей беременностью вследствие анеуплоидии и других эмбриональных факторов. Роль терапии прогестероном обсуждается в главах 14–16 этой книги. Однако, согласно последнему Кокрановскому обзору<sup>15</sup>, **рутинное введение прогестерона всем женщинам с ПНБ имеет благоприятное влияние**<sup>20</sup>.

### Гипотиреоз без медикаментозной коррекции

Мы исследуем функцию щитовидной железы, так как гипотиреоз может повышать риск спонтанных аборт. При исследовании более 700 пациенток с невынашиванием беременности гипотиреоз был выявлен у 7,6%<sup>21</sup>. Возникло предположение, что у женщин с невынашиванием беременности повышены уровни антител к щитовидной железе. В ретроспективном исследовании данных 700 пациенток с ПНБ было показано, что у 158 женщин имелись антитела к щитовидной железе, но только у 23 из них выявлены клинические проявления гипотиреоза на основании отклонений уровня ТТГ<sup>22</sup>. Наличие антител к щитовидной железе может приводить к нарушению функции Т-клеток. Таким образом, ответственной за потери беременности может быть иммунологическая дисфункция, а не эндокринные нарушения. Пациенткам с ПНБ Общество эндокринологов рекомендует проводить лечение, направленное на сохранение уровня ТТГ в пределах 1,0–2,5 мМе/мл в I триместре беременности<sup>23</sup>. При уровне ТТГ 2,5–10 мМе/мл стартовая доза левотироксина составляет 50 мкг/сут<sup>23</sup>. Роль аутоиммунного поражения щитовидной железы с развитием ее дисфункции описана в главах по эндокринологии и аутоиммунным заболеваниям.

### Нарушение метаболизма глюкозы

Пациентки с недостаточным контролем гликемии при сахарном диабете, как известно, имеют повышенный риск спонтанных аборт, который снижается до уровня здоровых женщин при нормальном уровне гликемии перед наступлением беременности<sup>24</sup>. Исследование уровней инсулина и глюкозы натощак является простым методом, а лечение препаратами — сенситайзерами инсулина позволяет снизить риск спонтанных аборт. С недавнего времени для выявления ИР все шире используется оценка среднего уровня глюкозы в крови путем определения гликилированного гемоглобина<sup>1</sup>. Поскольку существуют убедительные доказательства, что ожирение и/или ИР сопровождаются повышенным риском потери беременности, **снижение массы тела у тучных женщин является первым шагом в лечении**. Считается, что метформин улучшает исходы беременности, однако доказательства его эффективности ограничены несколькими когортными исследованиями. **Метформин относится к категории В** медикаментов по воздействию на плод в I триместре беременности, и его использование считается безопасным. Другие эндокринные нарушения, такие как заболевания щитовидной железы и сахарный диабет, должны быть скорректированы до наступления беременности.

### Гиперпролактинемия

Нормальный уровень пролактина в кровотоке может играть важную роль в сохранении беременности на ранних сроках. Данные, полученные в исследованиях на животных, показывают, что увеличение уровня пролактина может негативно влиять на функцию желтого тела. Однако эта концепция не доказана у человека. Недавнее исследование с участием 64 женщин с гиперпролактинемией показало, что терапия бромокриптином сопровождался **высокой частотой успешного исхода беременности**. При этом уровень пролактина у женщин с потерей беременности был значительно выше<sup>27</sup>.

### Снижение овариального резерва

ФСГ, как полагают, является маркером числа фолликулов, доступных для отбора в ходе менструального цикла. Таким образом, **повышение уровня**

**ФСГ в начале фолликулярной фазы** менструального цикла является признаком **снижения овариального резерва**. Совсем недавно для диагностики снижения овариального резерва были предложены другие маркеры, например, снижение уровня **антимюллерового гормона**. Несмотря на то что частота повышения уровня ФСГ на 3-й день цикла у женщин с ПНБ сходна с частотой у пациенток с бесплодием, прогноз повторной потери беременности ухудшается с увеличением уровня ФСГ на 3-й день цикла<sup>28</sup>. И хотя на сегодняшний день лечение не разработано, тестирование может быть полезным у женщин с невынашиванием беременности в возрасте старше 35 лет. После получения результатов необходимо провести полноценное консультирование.

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

В некоторых случаях в нормальных механизмах контроля, которые предотвращают иммунологические реакции против собственных тканей, происходят сбои, что приводит к аутоиммунным реакциям<sup>29</sup>. В качестве возможных причин потери беременности исследовались аутоантитела к антигенам фосфолипидов, щитовидной железе и ядерным антигенам<sup>21</sup>.

### **Антифосфолипидный синдром**

АФС и АФА достаточно полно описаны в предыдущих разделах. Все еще продолжаются споры о тестировании на антитела к другим фосфолипидам, а не только к **ВЭК,  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и кардиолипину**. Однако все большее число исследований показывает, что АФС также связаны с потерей беременности<sup>30</sup>. У женщин с СКВ и наличием АФА риск потери беременности увеличен в сравнении с женщинами с СКВ без наличия АФА<sup>31</sup>.

Лечение АФС с помощью **комбинированного использования** низких доз гепарина (5000–10 000 ЕД подкожно каждые 12 ч) и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) (81 мг внутрь ежедневно) считается эффективным и может уменьшить частоту потери беременности при ПНБ на 54%<sup>32,33</sup>. **Монотерапия** ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) не снижает частоту потерь беременности<sup>34</sup>. На основании имеющихся данных **использование нефракционированного гепарина предпочтительнее НМГ**<sup>35</sup>.

Однако в двух небольших исследованиях, проведенных в Японии, было показано, что наличие АФА не гарантирует нормальный хромосомный набор эмбриона, и около 30% потерь беременности при АФС связаны с анеуплоидией у плода. Для определения роли АФС в ПНБ в целом, а также его значения у женщин с потерями зуплоидных эмбрионов в частности по-прежнему необходимы плацебо-контролируемые исследования.

### **Иммунотерапия**

В настоящее время мы не используем иммунотерапию при аллоиммунных нарушениях. Несмотря на то что некоторые рандомизированные двойные слепые исследования показали увеличение эффективности лечения при использовании таких методов, как иммунизация лейкоцитами отца, инфузия иммунных клеток трофобласта, внутривенная терапия Интралипидом<sup>®</sup> и Ig (это улучшает исходы беременности), другие работы не подтвердили эти результаты. В Кокрановском обзоре данных 19 исследований различных форм иммунотерапии не было показано значительных различий между

исследуемой и контрольной группами<sup>38</sup>. Однако подобная терапия **может быть эффективной в некоторых подгруппах пациенток с ПНБ**. Эти подгруппы описаны в главах 27–31. Эффективность иммунотерапии имеет смысл оценивать только у пациенток с потерями зуплоидной беременности.

### **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Некоторые инфекционные агенты чаще выявляются в культурах материалов женщин с потерей беременности в анамнезе<sup>39</sup>. В эту группу входят *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и хламидии. К другим реже встречающимся возбудителям относятся возбудители токсоплазмоза, краснухи, кори, вирус простого герпеса, ЦМВ, вирусы Коксаки и *Listeria monocytogenes*. Важно понимать, что **непосредственная роль любого из этих патогенов в возникновении ПНБ подтверждена не была**. В связи с наличием связи определенных возбудителей со спорадическими потерями беременности и легкостью их диагностики некоторые клиницисты проводят скрининг женщин с ПНБ на наличие инфектов у обоих родителей и при их выявлении назначают лечение. Роль инфекционных агентов полностью описана в главе 33.

#### **Врожденные тромбофилии**

Считается, что тромбофилии обуславливают более половины случаев ВТЭ у матери во время беременности. Однако АСОГ рекомендует обследование только пациенток с наличием **тромбоэмболических осложнений в личном или семейном анамнезе**<sup>40</sup>. Роль тромбофилий описана в главе 22, а значение тромбофилий обсуждается в главах 23 и 24.

### **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Существует множество генетических факторов, которые могут привести к нарушению развития беременности. Они описаны в главе 3. В целом генетические факторы могут быть разделены на хромосомные aberrации у эмбриона, связанные с установленной хромосомной аномалией плода, и эмбриональные ошибки, которые возникают *de novo* при нормальном наборе хромосом у родителей.

#### **Хромосомные нарушения у родителей**

Если хромосомный анализ abortивного материала провести невозможно, а пара имеет в анамнезе два последовательных или три непоследовательных спонтанных аборта, мы рекомендуем кариотипирование родителей. Хромосомные аномалии родителей выявляются у 3–5% пар с ПНБ в сравнении с 0,7% в общей популяции. Такое увеличение распространенности хромосомных нарушений у родителей оправдывает обследование родителей. Хромосомные aberrации у родителей включают транслокации, инверсии и относительно редко кольцевые хромосомы. Исследования показывают, что при наличии у матери робертсоновских транслокаций существует большой риск, что плод будет иметь несбалансированный фенотип<sup>41</sup>. Сбалансированные реципрокные транслокации непосредственно способствуют развитию как бесплодия, так и невынашивания беременности<sup>42, 43</sup>. Однако Карп (*Carp*) и соавт.<sup>44</sup> провели исследование кариотипа abortивного матери-

ала при хромосомных aberrациях у родителей в сочетании с ПНБ. Частота рождения живого ребенка была сопоставима с женщинами с ПНБ на фоне отсутствия хромосомных aberrаций. Аберрантные хромосомы были обнаружены только при 13% последующих спонтанных аборт<sup>45</sup>.

### **Анеуплоидия эмбриона и рецидивы анеуплоидии**

Общая частота хромосомных нарушений при спорадических спонтанных абортах достигает минимум 50%<sup>46–50</sup>. Среди этих аномалий большинство являются количественными: 52% — трисомии, 29% — моносомии 45,X, 16% — триплоидии, 6% — тетраплоидии и 4% — структурные перестройки<sup>51</sup>. Подавляющее большинство анеуплоидий у эмбриона, как полагают, является следствием неполного расхождения хромосом матери во время мейоза в процессе развития ооцита, хотя возможны и нарушения со стороны компонентов спермы.

В профессиональном сообществе ведется серьезная дискуссия о том, насколько распространена анеуплоидия среди эмбрионов при ПНБ. Новые данные позволяют предположить, что **пациентки с ПНБ могут иметь более низкую частоту анеуплоидии при спонтанных абортах в I триместре, чем женщины в общей популяции**. Например, исследование, оценивающее 4873 эмбриона с помощью однонуклеотидного полиморфизма на микрочипах, показало, что частота анеуплоидии при биопсии трофобласта на стадии бластоцисты у пациенток с ПНБ была значительно ниже (32%), чем при биопсии на стадии дробления (61%)<sup>52</sup>. Кроме того, распространенность анеуплоидии у эмбриона уменьшается с увеличением количества спонтанных аборт<sup>37</sup>. Однако данные других небольших исследований показывают, что частота анеуплоидии у эмбрионов с ПНБ выше 65%<sup>53, 54</sup>. Именно поэтому **истинная распространенность анеуплоидии у эмбрионов пар с ПНБ в настоящее время является темой большой дискуссии**.

Согласно имеющимся данным, некоторые пары входят в группу риска по рецидиву анеуплоидии. С эмпирической точки зрения рождение ребенка с трисомией увеличивает риск трисомии при последующей беременности на 1%<sup>55</sup>. При рецидивирующих случаях синдрома Дауна описан мозаицизм половых хромосом, который также может отвечать за рецидив анеуплоидии у некоторых пар<sup>56</sup>. При ПНБ рецидив анеуплоидии у плода был выявлен у трех из 30 пациенток в исследовании Салливан (*Sullivan*) и соавт.<sup>57</sup> и у восьми из 43 пациенток в исследовании Карпа (*Carp*) и соавт.<sup>58</sup>.

### **Предимплантационное генетическое тестирование**

Роль ПГС и ПГД при привычном невынашивании активно обсуждается в главах 6 и 7. Мы считаем, что использование ПГД при структурных aberrациях, таких как транслокации и инверсии, оправдано. В противоположность этому применение ПГС является гораздо более спорным вопросом. Опубликованное в 2007 г. в «Журнале медицины Новой Англии» исследование, проведенное Мастенброком (*Mastenbroek*) и соавт., показало отсутствие преимуществ применения ПГС<sup>59</sup>. Это сопровождалось выступлениями крупных медицинских сообществ, осуждавших рутинное использование ПГС<sup>60</sup>. С этого времени в клиническую практику введены новые технологии, такие как использование микрочипов, позволяющее оценить пloidный статус всех 23 хромосом, вместо 9–14 пар, оцениваемых при использовании более старой методики FISH<sup>61</sup>. Кроме того, биопсия эмбриона на стадии бластоцисты,

в отличие от стадии дробления, по-видимому, дает большую частоту возникновения беременности<sup>62, 63</sup>.

Обнадеживают последние данные, оценивающие частоту беременности у пациенток с ПНБ с использованием анализа 23 хромосом на микрочипах<sup>52, 64</sup>. ПГС как метод лечения в последнее время нашел широкое применение. Из 27 630 циклов ЭКО с ПГС, описанных за последние 10 лет для консорциума ESHRE, собирающего данные по всему миру, 61% ( $n=16\ 806$ ) проводилось в целях выполнения ПГС<sup>61</sup>. Несмотря на высокую частоту использования, данные о частоте рождения живых детей и частоте спонтанных абортов при использовании этой методики у пациенток с ПНБ отсутствуют. Оценить частоту наступления беременности у пациенток со спонтанно возникшей беременностью не представляется возможным. Для точного установления эффективности ПГС и определения групп пациенток, которые извлекут максимальную пользу от использования этой технологии, необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования с тщательно проработанным дизайном. Кроме того, ПГС — это методика определения пloidного статуса эмбриона, эффективность которой все еще доказана лишь частично. Было показано, что мозаицизм у эмбриона на стадии дробления может достигать 50% и более 10% — на стадии бластоцисты<sup>65, 66</sup>. Таким образом, клетки, полученные при биопсии эмбриона, не всегда могут отражать генетический состав эмбриона. Кроме того, технические ограничения, такие как неудача в амплификации генома ДНК, контаминация генома и возможность человеческой ошибки, могут быть еще одним источником диагностических ошибок. Очень важно, чтобы медицинский работник в деталях объяснил пациентке риски, связанные с ПГС, преимущества и альтернативу данной технологии. ПГС может быть альтернативным вариантом для семейной пары с рецидивами анеуплоидии у плода, позволяющим снизить риск потери беременности в будущем.

## **ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ТОКСИНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Пары с ПНБ часто связывают свою проблему с воздействием токсинов окружающей среды, которые могли способствовать возникновению их репродуктивных проблем. Важно, чтобы специалисты, проводящие консультирование пациентов о воздействии окружающей среды, имели актуальную и точную информацию, позволяющую им верно реагировать на эти переживания.

### **Табакокурение**

Курение снижает фертильность и повышает частоту спонтанных абортов. Данные, оценивающие взаимосвязь курения и потерь беременности, обширны и включают исследование около 100 000 субъектов. Проведенные исследования показывают **клинически значимое дозозависимое отрицательное влияние табакокурения**. ОР выкидыша у умеренных курильщиков (10–20 сигарет в день) составляет 1,1–1,3<sup>67</sup>. Пациенток следует активно консультировать о необходимости отказа от курения **до наступления беременности** и оказывать адекватную поддержку в этом вопросе.

### **Потребление алкоголя**

Потребление алкоголя связано с риском спонтанных абортов<sup>68</sup>. Минимальная пороговая доза для значительного увеличения риска потери беременности в I триместре составляет две порции алкоголя и более в неделю<sup>68, 69</sup>.

Однако существует мало данных о влиянии приема алкоголя на возникновение ПНБ. Когда личные привычки, курение и алкоголь сочетаются у одной пациентки, риск потери беременности увеличивается в 4 раза. Пары должны получить консультацию в отношении вредных привычек, во время которой им необходимо настоятельно рекомендовать отказаться от них при планировании следующей беременности<sup>70</sup>.

### **Ожирение**

Диагноз ожирения ставят при индексе массы тела пациента более 30. Оно является независимым фактором риска спонтанных аборт в I триместре<sup>71</sup>. Наиболее сильная связь имеется у женщин с индексом массы тела более 40. Этиология этого феномена не установлена. Однако многие исследования связывают ожирение с генерализованным увеличением системного воспалительного ответа<sup>72</sup>. Необходимо активно поощрять желание пациентки похудеть. Однако врач должен понимать, что снижение массы тела может быть сложной задачей.

### **Злоупотребление кофеином**

Несколько исследований показали, что употребление кофеина более 300 мг/сут (3 чашки кофе в день) связано с незначительным увеличением частоты спонтанных аборт, но точно не установлено, является ли эта взаимосвязь причинной<sup>73</sup>.

### **Ионизирующее излучение**

Исследования пациенток, переживших ядерную бомбардировку в Японии, показали, что воздействие высоких доз радиации во внутриутробном периоде повышает риск спонтанных аборт, преждевременных родов и мертворождения<sup>74</sup>. Диагностическая рентгенография в I триместре дает лучевую нагрузку менее 5 Рад. Она не несет тератогенного воздействия<sup>75</sup>. Однако большие дозы (360–500 Рад), используемые для лечебного облучения, вызывают прерывание беременности в большинстве случаев. Побочные эффекты хронического низкодозного облучения в отношении репродукции у человека не определены<sup>\*76</sup>.

### **Исходы**

Лечение ПНБ должно быть направлено на причину. Учитывая благоприятные исходы, характерные для большинства супружеских пар с ПНБ неуточненного генеза при отсутствии лечения, достаточно трудно рекомендовать методы лечения с неподтвержденной эффективностью, особенно если они являются инвазивными и дорогостоящими. Разъяснение и эмоциональная поддержка, возможно, являются двумя наиболее важными методами терапии. Тем не менее это правило не может применяться к пациенткам с неблагоприятным прогнозом или к специфическим формам потери беременности.

Примерно в половине всех случаев невынашивания беременности полноценное обследование позволяет выявить причину. Патологические изменения, обнаруженные при обследовании, должны быть устранены до следующей попытки зачатия. Если причину найти не удастся, в конечном итоге у большинства пар исход беременности будет благоприятен только при поддержани-

\* Это были большие, вплоть до смертельных, дозы радиации. При чернобыльской трагедии такой зависимости не выявлено при средних и низких дозах радиации с 1-й по 4-ю зону. — *Примеч. ред.*

вающей терапии<sup>77</sup>. После наступления беременности необходим тщательный контроль пациентки с количественным определением уровня ХГЧ не менее 2 раз и оценкой адекватности уровня прогестерона. Необходимо планировать раннее УЗИ, при этом любые обнадеживающие результаты необходимо сразу же сообщать пациентке. У женщин с ПНБ в анамнезе наличие нормального сердцебиения эмбриона на сроке 6–8 нед, подтвержденное при повторном УЗИ в течение одной недели, завершается частотой рождения живого ребенка более 82%<sup>78</sup>. Любые неудачные исходы последующей беременности требуют генетического тестирования абортивного материала. При обнаружении анеуплоидии это может обнадежить пациентку и врача тем, что потеря беременности связана не с неэффективным лечением или образом жизни пациентки.

Недавнее исследование с участием 987 женщин с ПНБ показало, что шансы на рождение живого ребенка в течение 5 лет с момента первой консультации составляли более 80% для женщин в возрасте до 30 лет и около 60–70% — в возрасте 31–40 лет<sup>7</sup>. Однако 20% пациенток, у которых беременность не наступила в течение 5 лет в возрасте до 30 лет, и 30–40% пациенток в возрасте 31–40 лет нуждаются в нашей поддержке и адекватном лечении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.
2. Stirrat G.M. Recurrent miscarriage // *Lancet.* 1990. Vol. 336. P. 673–675.
3. Jaslow C.R., Carney J.L., Kutteh W.H. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. P. 1234–1243.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86, N 5. Suppl. 1. P. S248–S252.
5. Stephenson M., Kutteh W.H. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 50. P. 132–145.
6. Stephenson M.D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 66. P. 24–29.
7. Lund M., Kamper-Jorgensen M., Nielsen H.S. et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. P. 37–43.
8. Lathi R.B., Gray Hazard F.K., Heerema-McKenney A. et al. First trimester miscarriage evaluation // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 463–469.
9. Foyouzi N., Cedars M.I., Huddleston H.G. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 151–155.
10. Bernardi L.A., Plunkett B.A., Stephenson M.D. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 156–161.
11. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 514–521.
12. Jaslow C.R., Kutteh W.H. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. P. 1916–1922.
13. Stovall D.W., Parrish S.B., Van Voorhis B.J. et al. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: Results of a matched follow-up study // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. P. 192–197.

14. Surrey E.S., Lietz A.K., Schoolcraft W.B. Impact of intramural leiomyomate in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 405–419.
15. Goldberg G.M., Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. P. 1–7.
16. American College of Obstetrics and Gynecologist. ACOG practice bulletin. Cervical insufficiency // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004. Vol. 85. P. 81–89.
17. Tuckerman E., Laird S.M., Stewart R. et al. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 196–205.
18. Smith M.L., Schust D.J. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 482–490.
19. Shepard M.K., Senturia Y.D. Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function // *Fertil. Steril.* 1977. Vol. 28. P. 541–548.
20. Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2. CD003511.
21. Ghazeeri G.S., Kutteh W.H. Immunological testing and treatment in reproduction: Frequency assessment of practice patterns at assisted reproduction clinics in the USA and Australia // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 2130–2135.
22. Kutteh W.H., Yetman D.L., Carr A.C. et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 71. P. 843–848.
23. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 2543–2565.
24. Mills J.L., Simpson J.L., Driscoll S.G. et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. P. 1617–1623.
25. Sills E.S., Perloe M., Palermo G.D. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: A review of therapeutic rationale and reproductive outcomes // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000. Vol. 91. P. 135–141.
26. Dlugi A.M. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: A true clinical entity or a spurious finding? // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. P. 253–255.
27. Hirahara F., Andoh N., Sawai K. et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 70. P. 246–252.
28. Hofmann G.E., Khoury J., Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74. P. 1192–1195.
29. Kutteh W.H. Immunology of multiple endocrinopathies associated with premature ovarian failure // *Endocrinologist.* 1996. Vol. 6. P. 462–466.
30. Franklin R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: Treating a unique APA positive population // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 2981–2985.
31. Kutteh W.H., Lyda E.C., Abraham S.M. et al. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 60. P. 449–455.
32. Empson M., Lassere M., Craig J.C. et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. P. 135–144.
33. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 174. P. 1584–1589.
34. Pattison N.S., Chamley L.W., Birdsall M. et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. P. 1008–1012.

35. Ziakas P.D., Pavlou M., Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 1256–1262.
36. Takakuwa K., Asano K., Arakawa M. et al. Chromosome analysis of aborted conceptuses of recurrent aborters positive for anticardiolipin antibody // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. P. 54–58.
37. Ogasawara M., Aoki K., Okada S. et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. P. 300–304.
38. Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage [update of Cochrane Database Syst. Rev. 2000. Vol. 2. CD000112] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 1. CD000112.
39. Penta M., Lukic A., Conte M.P. et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // *New Microbiol.* 2003. Vol. 26. P. 329–337.
40. Lockwood C., Wendel G., Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. Practice bulletin No. 124: Inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. P. 730–740.
41. Boué A., Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural arrangements in 1356 prenatal diagnoses // *Prenat. Diagn.* 1984. Vol. 4. P. 45–67.
42. Chen C.P., Wu P.C., Lin C.J. et al. Unbalanced reciprocal translocations at amniocentesis // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 50. P. 48–57.
43. Grati F.R., Barlocco A., Grimi B. et al. Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes // *Am. J. Med. Genet. A.* 2010. Vol. 152A. P. 1434–1442.
44. Carp H.J.A., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
45. Carp H.J.A., Guetta E., Dorf H. et al. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 446–450.
46. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 2297–2303.
47. Hassold T., Chen N., Funkhouser J. et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions // *Ann. Hum. Genet.* 1980. Vol. 44, pt 2. P. 151–178.
48. Werner M., Reh A., Grifo J. et al. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. P. 817–820.
49. Nayak S., Pavone M.E., Milad M. et al. Aneuploidy rates in failed pregnancies following assisted reproductive technology // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2011. Vol. 20. P. 1239–1243.
50. Coulam C.B., Goodman C., Dorfmann A. Comparison of ultrasonographic findings in spontaneous abortions with normal and abnormal karyotypes // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 823–826.
51. Boué A., Boué J., Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage // *Annu. Rev. Genet.* 1985. Vol. 14. P. 1–57.
52. Brezina P.R., Tobler K., Benner A.T. et al. Evaluation of 571 in vitro Fertilization (IVF) Cycles and 4,873 Embryos Using 23-Chromosome Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Microarray Preimplantation Genetic Screening (PGS) // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. S23–S24.
53. Robberecht C., Pexsters A., Deprest J. et al. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss // *Prenat. Diagn.* 2012. Vol. 4. P. 1–10.
54. Philipp T., Philipp K., Reiner A. et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 1724–1732.
55. Stene J., Stene E., Mikkelsen M. Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration // *Prenat. Diagn.* 1984. Vol. 4. P. 81–95.

56. Sachs E.S., Jahoda M.G., Los F.J. et al. Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risks // *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1990. Vol. 7. P. 186–188.
57. Sullivan A.E., Silver R.M., LaCoursiere D.Y. et al. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 784–788.
58. Carp H.J.A., Toder V., Orgad S. et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 5. P. 678–682.
59. Mastenbroek S., Twisk M., van Echten-Arends J. et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 9–17.
60. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: A Practice Committee opinion // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. P. S136–S143.
61. Harper J.C., Wilton L., Traeger-Synodinos J. et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection // *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18. P. 234–247.
62. Forman E.J., Tao X., Ferry K.M. et al. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 1217–1222.
63. Schoolcraft W.B., Fragouli E., Stevens J. et al. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 1700–1706.
64. Wells D., Alfarawati S., Fragouli E. Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: Microarrays and CGH // *Mol. Hum. Reprod.* 2008. Vol. 14. P. 703–710.
65. Munné S., Weier H.U., Grifo J. et al. Chromosome mosaicism in human embryos // *Biol. Reprod.* 1994. Vol. 51. P. 373–379.
66. Brezina P., Nguyen K.H.D., Benner A.T. et al. Aneuploid blastomeres may undergo a process of genetic normalization resulting in euploid blastocysts // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26, suppl. 1. P. i53–i85.
67. Harlap S., Shiono P.H. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester // *Lancet.* 1980. Vol. 2. P. 173–178.
68. Kline J., Shroat P., Stein Z.A., Susser M. et al. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion // *Lancet.* 1980. Vol. 2. P. 176–180.
69. Andersen A.M., Andersen P.K., Olsen J. et al. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death // *Int. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 41. P. 405–413.
70. Ness R.B., Grisso J.A., Hrischinger N., Markovic N. et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 333–339.
71. Smith M.L., Schust D.J. Endocrinology and recurrent early pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 482–490.
72. Johnson A.R., Milner J.J., Makowski L. The inflammation highway: Metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 249. P. 218–238.
73. Dlugosz L., Bracken M.B. Reproductive effects of caffeine: A review and theoretical analysis // *Epidemiol. Rev.* 1992. Vol. 4. P. 83–100.
74. Yamazaki J.N., Schull W.J. Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb. Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989 // *JAMA.* 1990. Vol. 264. P. 605–609.
75. Brent R.L. The effects of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound // *Clin. Perinatol.* 1986. Vol. 13. P. 615.
76. Gardella J.R., Hill J.A. 3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2000. Vol. 18. P. 407–424.
77. Brigham S.A., Conlon C., Farquharson R.G. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2868–2871.
78. Hyer J.S., Fong S., Kutteh W.H. Predictive value of the presence of an embryonic heartbeat for live birth: Comparison of women with and without recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. P. 1369–1373.

## **ТРЕТИЙ УЧАСТНИК ПРОЦЕССА РЕПРОДУКЦИИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

Гаутам Аллахбадиа, Рубина Мерчант

### **ВВЕДЕНИЕ**

Согласно имеющимся данным, для пар, страдающих бесплодием, характерна более высокая частота развития спонтанных аборт. В свою очередь, среди пациенток с ПНБ бесплодие распространено больше, чем в общей популяции<sup>1,2</sup>. Риск рецидива спонтанного аборта значительно выше у пациенток с наличием потерь беременности в анамнезе. Он составляет 17–25% после двух прерываний беременности и 25–46% — после трех следующих друг за другом потерь беременности<sup>3</sup>. Риск спонтанного аборта увеличивается с возрастом женщины<sup>4</sup>.

С недавнего времени для предотвращения повторных потерь беременности у пациенток с ПНБ используются вспомогательные репродуктивные технологии. Они применяются для (1) скрининга или диагностики хромосомных нарушений у эмбриона до его переноса матери (ПГС/ПГД) или (2) суррогатного материнства. В то время как ПГС/ПГД предполагает наличие у эмбриона хромосомных нарушений и для того, чтобы в организм матери был перенесен эмбрион с нормальным набором хромосом, суррогатное материнство предполагает, что эмбрион исходно является нормальным и ему необходимо создать нормальную среду для развития. В этой главе мы попытаемся определить роль третьего участника процесса репродукции как варианта лечения ПНБ.

## **ПРИЧИНЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

### **ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ**

Анеуплоидия у эмбриона является наиболее распространенной причиной рецидивов спонтанных аборт со стороны плода. Ее общая распространенность достигает 40%<sup>6</sup>. Однако еще одной причиной является **старение гамет**. Старение гамет в половых путях женщины до оплодотворения, возраст матери и количество выкидышей в анамнезе являются независимыми факторами риска потери беременности. Более высокая распространенность синдрома малого амниотического мешка и спонтанных аборт с эуплоидным набором хромосом описана у женщин с бесплодием и возрастом старше 35 лет. Риск потери беременности наиболее высок в парах, где возраст женщины равен

или превышает 35 лет, а возраст мужчины — 40 лет и более. Частота возникновения спонтанных абортос после обнаружения сердцебиения эмбриона по данным УЗИ у пациенток в возрасте старше 40 лет, которым проводится ЭКО, составляет 29%<sup>7</sup>.

## РОДИТЕЛЬСКИЕ ПРИЧИНЫ

Причины невынашивания со стороны матери описаны в других главах. Кроме того, сперма мужчин из пары с идиопатическим ПНБ в анамнезе имеет более высокую распространенность повреждений ДНК. ИФД спермы составляет около 26%. Мужчины с более высоким ИФД бесплодны, тогда как мужчины с более низким ИФД (26%) способны к оплодотворению, но с высоким риском развития ПНБ<sup>8</sup>. Факторы окружающей среды, такие как профессиональные и химические воздействия, стресс, употребление алкоголя и лучевая нагрузка, также связаны с увеличением риска рецидива спонтанного аборта<sup>4</sup>.

Оценка нарушения рецептивности эндометрия с использованием нативных технологий, основанных на эндокринных показателях и новых методиках, таких как микроРНК, протеомика и эпигенетика, может помочь разгадать материнские причины потери беременности<sup>9</sup>. Беременность, наступившая после ЭКО и переноса эмбриона, имеет повышенный риск неблагоприятных исходов по сравнению с беременностью, наступившей после естественного зачатия. Специальные исследования, используемые при вспомогательных репродуктивных технологиях, включают оценку уровней ингибина А, общего  $\beta$ -ХГЧ на 11-й день, СА-125, ПГС/ПГД и тестирование анеуплоидии<sup>10</sup>. ПГД для скрининга анеуплоидии после оплодотворения с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в отобранных группах пациентов позволяет обнаружить и в некоторых случаях элиминировать большую часть эмбрионов с хромосомными нарушениями. Это увеличивает шанс на здоровую беременность<sup>11</sup>.

**Стандартные параметры спермы являются недостоверными предикторами потенциала фертильности.** Благодаря роли факторов спермы на начальных этапах развития эмбриона и доказательствам роли увеличения ИФД в парах с ПНБ, оценка целостности ДНК спермы при идиопатическом ПНБ является информативным диагностическим и прогностическим маркером с большим клиническим значением<sup>8</sup>. Однако даже после тщательного обследования с использованием самых современных методов причина ПНБ часто остается неустановленной.

## ТЕРАПИЯ

### ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ДИАГНОСТИКА – МЕТОДИКА СО СЛАБОЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗОЙ?

ПГС и ПГД могут быть показаны женщинам с рецидивами анеуплоидии плода или при возрасте пациентки более 35 лет<sup>5</sup>. В качестве средства, позволяющего увеличить частоту имплантации и рождения живого ребенка после ЭКО, а также уменьшить частоту потерь беременности у пациенток с ПНБ в анамнезе, было предложено проводить ПГС со скринингом эмбрионов на структурные аномалии и нарушение количества хромосом и отбора

для переноса только нормальных эмбрионов<sup>12</sup>. В главах 6 и 7 представлено обсуждение роли ПГС при ПНБ. Риск развития неминуемых осложнений, связанных с неправильным использованием ПГС, делает важным отбор показаний к использованию этой методики в зависимости от вероятности наличия хромосомных aberrаций у эмбриона. Консультирование перед процедурой является неотъемлемой частью ее практического использования<sup>5</sup>.

### Третий участник процесса репродукции при привычном невынашивании беременности

В понятие «третий участник процесса репродукции» входит использование гамет доноров (спермы или ооцитов), эмбрионов или суррогатного материнства у пар, которые не в состоянии зачать ребенка с использованием собственных гамет или выносить плод, соответственно. Роль третьего участника репродукции может быть классифицирована на следующие разделы.

1. Донорство спермы. Третий участник процесса репродукции — это мужчина — донор спермы, который сдает сперму для инсеминации будущей матери или оплодотворения яйцеклетки в процессе ЭКО с последующим переносом эмбриона в организм матери или суррогатной матери.
2. Донорство ооцитов. Третий участник — это женщина — донор ооцита, которая дает ооцит для ЭКО с последующим переносом эмбриона в организм матери или суррогатной матери.
3. Донорство эмбрионов. Третий участник процесса репродукции — это женщина-донор, которая отдает эмбрионы для использования парами или суррогатной матерью, которая успешно выносила до срока родов одну беременность и более, или в случае, если эмбрион специально создавался для донорства с помощью донорской спермы и донорской яйцеклетки.
4. Суррогатное материнство. Третий участник — суррогатная мать, которая вынашивает плод во время беременности до срока родов для женщины, которая не в состоянии сделать это сама<sup>13</sup>.

### ДОНОРСТВО СПЕРМЫ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

#### Показания

Донорство спермы может быть показано при тяжелых формах мужского бесплодия, которые включают несколько состояний.

- Высокий риск неудачи оплодотворения или две предшествующие неудачные попытки оплодотворения при стандартном ЭКО.

- Параметры спермограммы ниже стандартов ЭКО, например, олигоастенотератозооспермия, выраженная олигозооспермия и тератозооспермия (нормальная морфология сперматозоидов при соблюдении строгих требований —  $\leq 5\%$ ) с высокой частотой ( $>70\%$ ) дефектных взаимодействий сперматозоидов с прозрачной оболочкой (*zona pellucida*) и, следовательно, высоким риском низкого или нулевого коэффициента оплодотворения при ЭКО. Выраженные нарушения сперматогенеза (необструктивная азооспермия), тяжелая олигозооспермия и олигоастенотератозооспермия часто имеют генетическое происхождение, что требует использования донорской спермы<sup>14</sup>.

- Отсутствие акросом или наличие неподвижных сперматозоидов.
- Генетические нарушения, такие как синдром Клайнфельтера 47,XXY.
- Аутоиммунные поражения спермы (высокий титр антиспермальных антител/сперматозоидсвязывающих антител, которые мешают взаимодействию гамет)<sup>14</sup>.
- В случае если ПГД показана для беременности в связи с высоким риском анеуплоидии вследствие генетических факторов, обусловленных азооспермией; чтобы избежать появления примеси посторонней ДНК в случае ПЦР-тестирования и увеличения количества эмбрионов, доступных для тестирования<sup>14</sup>.

### Роль донорства спермы

Эти факторы, как правило, выявляются при бесплодии, а не при ПНБ. Однако если у пациентов с ПНБ есть представленные выше критерии, может быть показано донорство спермы. Кроме того, если при ДНК-анализе у мужчин с наличием в анамнезе ПНБ выявляется высокий процент повреждения ДНК сперматозоидов, а ИФД составляет 26% и выше, донорство спермы опять же может быть показано. Возникает вопрос: показано ли донорство спермы при идиопатическом ПНБ? У пар с благоприятным прогнозом донорство спермы не показано. Данные литературы разнятся в отношении подходов к анеуплоидии сперматозоидов. У мужчин, чьи партнерши имеют ПНБ, увеличения уровня анеуплоидии сперматозоидов или структурных аномалий выше уровня, характерного для нормальных мужчин фертильного возраста, обнаружено не было<sup>15</sup>. Кроме того, Карп (*Carp*) и соавт.<sup>16</sup> сообщили о 99 хромосомных aberrациях у родителей с ПНБ, 55 — у матери и 43 — у отца, а также в одном случае — у обоих родителей. Рубио (*Rubio*) и соавт.<sup>17</sup> провели анализ 12 образцов спермы у пар с ЭКО с двумя и более спонтанными абортми. Диплоидии и дисомии оценивали для хромосом 13, 18, 21, X- и Y-хромосом с помощью FISH. Дисомии половых хромосом при ПНБ встречались значительно чаще в сравнении с контрольной группой (0,84 и 0,37%). Кроме того, увеличение количества дисомий сопровождалось увеличением частоты встречаемости анеуплоидии у потомства<sup>18</sup>. Редактор книги привел информацию, согласно которой в реестре центра Тель-ха-Шомер описано 62 случая смены полового партнера среди 1925 пациентов, в 22 случаях было три партнера, а в одном случае — пять. В этих случаях смена полового партнера не позволила решить проблему ПНБ. Таким образом, использование донорства спермы, вероятно, должно быть ограничено указанными выше показаниями. Кроме того, исследования использования донорства спермы при ПНБ, не проводились.

## ДОНОРСТВО ООЦИТОВ

### Показания

Донорство ооцитов может быть показано в таких ситуациях, как: 1) носительство генетических нарушений, например, 46,XY, истинная дисгенезия гонад, синдром Шерешевского—Тернера (45,X0); 2) повторные неудачные попытки ЭКО с аутологичными ооцитами; 3) более старший возраст матери; 4) противопоказания к спонтанной или индуцированной овуляции, такие как болезнь фон Виллебранда<sup>19</sup>. Из них возраст матери является основным показанием к донорству ооцитов при ПНБ.

### Опыт донорства ооцитов при привычном невынашивании беременности

В работе, проведенной Саймоном (*Simón*) и соавт.<sup>20</sup>, в 92 циклах донорства ооцитов имплантация произошла в 64 случаях, в 30 (32,6%) беременность прогрессировала, а в 34 случаях (37%) произошел выкидыш. В исследовании, проведенном Ремохи (*Remohi*) и соавт.<sup>21</sup>, донорство ооцитов было проведено восьми парам с ПНБ, в которых у женщин отмечался низкий ответ на введение гонадотропинов. Было выполнено 12 циклов. Частота наступления беременности составила 75%, а частота родоразрешения — 66,6%. Частота спонтанных абортс составила 11,1% на цикл. Авторы предположили, что яйцеклетка может быть причиной бесплодия у женщин с идиопатическим ПНБ<sup>21</sup>. В их исследовании пациенткам проводилось подавление влияния гипофиза с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и введения эстрадиола валерата минимум в течение 15 дней до того, как оплодотворенные эмбрионы от донорских ооцитов подвергались переносу по программе ЭКО. Затем проводили терапию прогестероном в течение первых 100 дней беременности. Результаты донорства ооцитов были благоприятными в сравнении с пациентками без ПНБ в анамнезе с низким ответом яичников, которые получали это лечение в течение всего периода исследования. Однако частота рождения живого ребенка должна сравниваться с частотой спонтанного рождения ребенка у пациенток того же возраста и с тем же количеством спонтанных абортс в анамнезе<sup>21</sup>.

### Проблемы донорства ооцитов

Несмотря на то что донорство ооцитов является успешным вариантом для достижения беременности у пациенток этой группы, высокий риск осложнений, связанных с наступлением беременности таким методом, особенно у женщин с генетическими нарушениями и в возрасте более 35 лет, диктует абсолютную необходимость четкого соблюдения критериев отбора пациенток и протоколов медицинского ведения такой беременности<sup>19</sup>. Например, несмотря на то что у пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера может наблюдаться высокая частота наступления беременности, аналогичная таковой у пациенток с другими показаниями к донорству ооцитов, среди них отмечаются высокая частота спонтанных абортс, риск тяжелых кардиоваскулярных осложнений во время беременности и нарушений имплантации. Эти осложнения могут быть связаны с дефицитом генов X-хромосомы, которые регулируют рецептивность эндометрия. Кроме того, в этой группе пациенток отмечается высокая частота родоразрешения путем кесарева сечения<sup>19</sup>.

Процесс репродукции при использовании донорских ооцитов является долгим и трудоемким, он связан со значительным количеством эмоциональных, финансовых и физических усилий его участников<sup>22</sup>. В целях обеспечения безопасности и успешности процедур все участники должны пройти расширенный медицинский и психологический скрининг. Кроме того, необходимо достичь полного понимания процесса всеми участниками<sup>23</sup>. Перед началом программы должно быть получено письменное информированное добровольное согласие донора и реципиента.

## ДОНОРСТВО ЭМБРИОНОВ

### Показания

Донорство эмбрионов может проводиться по медицинским показаниям у пар в ситуациях, когда для достижения нормального процесса оплодотво-

рения при необъяснимых генетических нарушениях или неудачных попытках использования вспомогательных репродуктивных технологий из-за плохих результатов процесса оплодотворения или плохого качества эмбрионов требуется использование и донорской спермы, и донорской яйцеклетки. Эмбрионы могут быть получены от другой пары по обоюдному согласию. Для этого могут быть использованы не использованные при ЭКО эмбрионы или специально подготовленные эмбрионы от определенных доноров спермы и яйцеклетки<sup>13</sup>. Донорство эмбриона может быть предложено в качестве варианта лечения в случае, если при ЭКО-ПГС/ПГД все эмбрионы пары имеют нарушение хромосомного набора. Если беременность заканчивается спонтанным абортom, несмотря на перенос генетически нормального эмбриона после ПГС/ПГД, донорство эмбриона возможно только в том случае, если все методы лечения ПНБ со стороны матери исчерпаны.

### **Проблемы донорства эмбрионов**

Создание эмбрионов для терапии ПНБ может быть полностью оправданным. Однако потери не использованных при ЭКО эмбрионов, не созданных специально для дальнейшего использования, донорство эмбрионов или просто исследования вызывают этические, правовые и моральные проблемы, которые сводятся к моральному статусу эмбриона. Основные этические вопросы касаются влияния на потомство, согласия и консультирования доноров и реципиентов, предотвращения смешивания эмбрионов или гамет из различных источников и оплаты расходов доноров. Основные правовые вопросы донорства эмбрионов касаются донорства гамет, права выращивания эмбрионов и обязанности доноров и реципиентов по отношению к потомству, вопросы компенсации и законность денежной компенсации за донорство<sup>24</sup>.

## **СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО**

Суррогатное материнство является репродуктивной технологией с участием одной женщины (суррогатной матери) и ребенка от других родителей (отобранного донора/семейной пары) на основе взаимной договоренности, требующей от женщины, вынашивающей беременность, отказаться от ребенка на законных основаниях<sup>23</sup>. ЭКО позволяет создавать эмбрионы из половых клеток пары и переносить их в матку суррогатной матери. Согласно данным о частоте наступления клинической беременности, полученным в исследовании большой серии пациенток, вероятность наступления беременности при переносе эмбриона составляет до 40%, а частота рождения живого ребенка у суррогатных матерей после наступления беременности — 60%<sup>25</sup>.

### **Показания**

Помимо показаний у пациенток с врожденным (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера) или хирургическим (после гистерэктомии) отсутствием матки и различными видами гинекологического рака, суррогатное материнство может быть предложено в качестве альтернативы женщинам с неоднократными неудачными попытками ЭКО, неоднократными спонтанными абортами при ПНБ неустановленной этиологии, при которых подозреваются нарушения со стороны матери, экстрагенитальными заболеваниями, такими как тяжелые заболевания сердца или почек, при которых вынашивание беременности противопоказано или угрожает жизни матери,

либо после лечения онкологических или неонкологических заболеваний, которые приводят к поражению матки и неблагоприятным репродуктивным исходам<sup>23</sup>. Материнские причины ПНБ, при наличии которых суррогатное материнство как метод лечения может быть эффективно, включают аутоиммунные нарушения, анатомические дефекты матки или дефекты слияния мюллеровых протоков, не поддающиеся хирургической коррекции, и/или повторяющиеся спонтанные аборт, более старший возраст матери и эндокринные нарушения при неэффективности медикаментозной коррекции. Онкологическое лечение гинекологического рака приводит к уменьшению размеров матки и возможному повреждению сосудистой системы матки, что вызывает снижение фетоплацентарного кровотока. Это может увеличивать риск осложнений, связанных с беременностью, включая спонтанные аборты, преждевременные роды, рождение ребенка с массой, малой для срока гестации, и нарушения со стороны плаценты, что приводит к невозможности вынашивания беременности пациенткой и делает суррогатное материнство единственным методом рождения живого ребенка<sup>26</sup>. Суррогатное материнство предполагает наличие нормального эмбриона и состояние организма матери, которое позволит выносить беременность<sup>5</sup>.

### Типы суррогатного материнства

Суррогатное материнство может быть двух типов: 1) традиционное суррогатное материнство, когда суррогатная мать сама является донором ооцитов, т.е. по сути генетической матерью, а мужчина из семейной пары генетически является отцом. Беременность может быть достигнута путем искусственного осеменения суррогатной матери спермой партнера-мужчины, который будет отцом; 2) суррогатное материнство в сочетании с ЭКО; при этом гаметы от пары или отобранных доноров (пара обращается с просьбой о суррогатном материнстве) оплодотворяют в условиях *in vitro*, и эмбрион переносят в полость матки суррогатной матери, которая только «сдает в аренду» матку. Другими словами, суррогатная мать генетически не связана с ребенком. Ребенка после родов юридически передают паре, которая была заинтересована в проведении этой процедуры. И если традиционное суррогатное материнство исключает генетическую связь между предполагаемой матерью и ребенком, то гестационная суррогатная мать сохраняет генетическую связь с потомством до момента рождения ребенка, если донорство гамет или эмбриона не проводилось<sup>13</sup>. Гестационное суррогатное материнство, или суррогатное материнство с использованием ЭКО, — наиболее приемлемая тактика суррогатного материнства, используемая на сегодняшний день. Она отличается от традиционного суррогатного материнства меньшим числом осложнений, отсутствием серьезных этических и юридических проблем, удовлетворительными результатами лечения и обнадеживающими ранними результатами обследования детей, а также благоприятными отношениями между парой и суррогатной матерью<sup>25</sup>.

В дополнение к классификации суррогатного материнства по роли родителей, оно может быть также классифицировано по финансовой компенсации на следующие виды: 1) альтруистическое суррогатное материнство, когда суррогатная мать не получает финансового вознаграждения, кроме компенсации расходов, связанных с вынашиванием беременности до срока родов; 2) коммерческое суррогатное материнство, которое финансово компенсируется в виде

оплаты за «услуги» по вынашиванию беременности. Альтруистическое суррогатное материнство наиболее распространено среди членов семьи или близких друзей, где решение стать суррогатной матерью принимается из-за желания помочь семейной паре<sup>27</sup>.

### Проблемы суррогатного материнства

Суррогатное материнство часто сталкивается с правовыми, социальными, этическими и психологическими проблемами. Некоторые из наиболее значимых проблем, которые могут возникать в результате неправильного исполнения договоренностей о суррогатном материнстве, включают: 1) неспособность сразу после рождения отказаться от ребенка; 2) распад пары, желающей иметь ребенка, до начала лечения; 3) отказ пациентки от процедуры после первичной консультации о возможных ее последствиях; 4) слабая реакция на стимуляцию фолликула, особенно после гистерэктомии по Вертгайму<sup>28</sup>; 5) возможность рождения инвалида или ребенка с генетическим заболеванием, а также страх отторжения<sup>29</sup>. Таким образом, все стороны [семейная пара, суррогатная мать, донор гамет или эмбриона и реципиент (если они есть)], принимающие участие в процессе суррогатного материнства, должны быть связаны договором о суррогатном материнстве и получать подробные консультации по всем медицинским, юридическим, финансовым, этическим и психологическим аспектам рисков и последствий этой процедуры. Наличие многоплодной беременности и возможность того, что у суррогатной матери может произойти спонтанное прерывание беременности, должны быть обсуждены с семейной парой до начала программы. Письменное информированное согласие должно быть получено от всех трех заинтересованных сторон<sup>23</sup>. Согласие, разработанное на основе эффективного взаимодействия между медицинским персоналом и юристами, в основе которого лежит понимание того, что получение родительских прав, отказ от прав на ребенка и получение информации для контактов должны происходить на основании соглашения между донором и реципиентом на основании предложенных клиникой документов и обоюдного желания сторон, является обязательным для всех участников программы по донорству гамет. Все решения должны быть надлежащим образом подтверждены документально. Кроме того, должны быть обговорены вопросы сохранения тайны и долгосрочного консультирования<sup>30</sup>. Перед началом программы суррогатного материнства семейная пара или доноры гамет должны пройти полный скрининг, чтобы убедиться в том, что они не являются носителями инфекционных или генетических заболеваний, которые могут передаться потомству. Суррогатная мать также должна пройти процедуру скрининга и взять на себя физическую, психологическую и медицинскую ответственность вынашивания беременности до срока родов. Британская медицинская ассоциация постаралась максимально подробно описать проблемы, которые необходимо обсудить с семейной парой и суррогатной матерью, до подписания контракта о суррогатном материнстве<sup>22</sup>.

Программы по осуществлению суррогатного материнства, заложенные в «Руководстве по аккредитации, надзору и регулированию в области клиник вспомогательных репродуктивных технологий в Индии», включает следующие положения:

- Ребенок, родившийся путем суррогатного материнства, должен быть принят генетическими (биологическими) родителями, при этом они могут

установить путем генетического (ДНК) исследования (результаты которого будут сохранены в клинике), что ребенок их;

- Суррогатное материнство с искусственным оплодотворением должно рассматриваться только для пациенток, которым физически невозможно или нежелательно с медицинской точки зрения выносить ребенка до срока жизнеспособности;

- Оплата услуг суррогатной матери должна охватывать все расходы, связанные с беременностью. Должны быть разработаны документы для покрытия финансовых расходов, связанных с суррогатным материнством. Центр вспомогательных репродуктивных технологий не может вовлекаться в этот финансовый процесс;

- Суррогатной матери не должно быть более 45 лет. Прежде чем принять женщину в качестве возможной суррогатной матери для определенной пары, клиника вспомогательных репродуктивных технологий должна обеспечить и документально это подтвердить, что женщина удовлетворяет всем критериям успешного вынашивания беременности;

- В качестве суррогатной матери для пары могут выступать родственница, знакомые, а также незнакомые женщины. В случае, если проводится отбор незнакомой женщины для суррогатного материнства, она должна иметь возраст, сопоставимый с женщиной из семейной пары;

- Предполагаемая суррогатная мать должна быть обследована на ВИЧ и иметь серонегативные результаты перед переносом эмбриона. Она также должна предоставить письменные подтверждения того, что:

- она не использует введение внутривенных препаратов общим шприцем;
- ей не проводилось переливание крови;

- она и ее муж (в меру ее/его информированности) не имели внебрачных связей в течение последних 6 мес (это проводится для того, чтобы предупредить развитие симптомов ВИЧ-инфекции в период суррогатного материнства). Предполагаемая суррогатная мать также должна подтвердить, что она не будет использовать внутривенное введение наркотических препаратов и проводить переливание крови во время беременности, за исключением случаев переливания крови в сертифицированном банке крови;

- Ни одна женщина не может выступать в качестве суррогатной матери более 3 раз в жизни<sup>31</sup>.

Кроме того, различные интерпретации понятия суррогатного материнства в различных странах в зависимости от их определения, осуществления, социальных, религиозных и правовых аспектов осложняют распространение этой методики через политические границы и за пределы определенной юрисдикции<sup>23</sup>, что требует полной оценки законов страны для защиты всех заинтересованных сторон и особенно потомства.

### **Опыт работы с суррогатным материнством при привычном невынашивании беременности**

На основании 8-летнего опыта проведения программ суррогатного материнства с ЭКО Рейзиел (*Raziel*) и соавт.<sup>32</sup> сообщили о частоте наступления беременности в 33 и 12% случаев на одну пациентку и на один перенос эмбриона соответственно у женщин с неудачными попытками имплантации при ЭКО, ПНБ и тяжелыми заболеваниями у матери в сравнении с 70 и 20% у пациенток

с синдромом Рокитанского и после гистерэктомии. Авторы сделали вывод, что **наличие или отсутствие матки** у женщины в семейной паре, прибегающей к услугам суррогатной матери, **не влияет на эффективность и частоту зачатия при ЭКО**. У пациенток, которым проводилось более трех циклов ЭКО, может появляться так называемый ооцитарный фактор<sup>32</sup>. Рейзиел (*Raziel*) и соавт.<sup>33</sup> сообщили о случае нормального рождения ребенка у пациентки с 24 потерями беременности в анамнезе. Редактор книги (неопубликованная информация) рекомендовал суррогатное материнство пациентке с 12 вторичными спонтанными абортными, пациентке с шестью первичными спонтанными абортными и тройней, рожденной в 25 нед гестации, в которой дети погибли из-за глубокой недоношенности. Также суррогатное материнство было рекомендовано женщине с восемью первичными спонтанными абортными, включая два зуплоидных аборта, у которой прерывания беременности продолжались, несмотря на иммуноглобулинотерапию. Во всех трех случаях суррогатная носительница беременности родила нормальные двойни. Обоснованность использования суррогатного материнства у пациенток с большим числом выкидышей связана с неблагоприятным прогнозом и низкой частотой хромосомных aberrаций в этой группе женщин.

## ВЫВОДЫ

ПНБ является жизненным разочарованием и изнурительным опытом, который приводит пациентку в состояние отчаяния и эмоционального истощения. Третий участник процесса репродукции играет важную роль, если прогноз для рождения ребенка у женщины неблагоприятный. Повторные анеуплоидии после ЭКО — ПГД/ПГС могут быть показанием к участию в процессе репродукции третьей стороны. В это понятие входит донорство эмбриона, если состояние организма матери благоприятно для вынашивания беременности. В то же время при наличии у пациенток материнских причин ПНБ, таких как тяжелые аутоиммунные нарушения на фоне неэффективности медикаментозного лечения или наличия противопоказаний к вынашиванию беременности, показано суррогатное материнство.

Донорство ооцитов может быть предложено в качестве варианта лечения пациенткам с исключительно материнскими аномалиями X-хромосомы при условии отсутствия хромосомных аномалий спермы, достаточно молодого возраста матери и повторных неудач репродукции с аутологичными ооцитами, учитывая будущий прогноз беременности. В то же время донорство спермы показано для пар, в которых у мужчины в сперме обнаруживаются хромосомные нарушения. При наличии сбалансированных хромосомных aberrаций у родителей неясно, какой метод лечения следует выбрать<sup>5</sup>. Тем не менее вспомогательные репродуктивные технологии с использованием ПГД/ПГС или суррогатное материнство могут применяться только у пациенток с неблагоприятным прогнозом, которым применение вспомогательных репродуктивных технологий показано для увеличения частоты рождения живого ребенка до уровня, характерного для спонтанной беременности<sup>5</sup>.

В клиническую практику необходимо ввести индивидуализированный подход к оценке риска рецидива и основанные на доказательных данных

принципы ведения и консультирования этой группы женщин<sup>3</sup>. Однако на сегодняшний день данных исследований по этому вопросу нет. Пациенты, выступающие в качестве третьей стороны репродукции, как правило, проходят тщательный отбор и весьма малочисленны. В связи с этим разработать и провести контролируемые исследования методов лечения невозможно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jevе Y.B. Management of recurrent miscarriages // *Reproductive Medicine: Challenges, Solutions and Breakthroughs* / eds S. Arora, R. Merchant, G.N. Allahbadia. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2014. P. 443–452.
2. Coulam C.B. Association between infertility and spontaneous abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992. Vol. 27. P. 128–129.
3. Borrell A., Stergiotou I. Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: Targeting clinical dilemmas // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 491–497.
4. Leon S., Robert G., Nathan K. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Baltimore : Lippincott Williams and Wilkins, 1999. P. 1044–1052.
5. Carp H.J.A., Dirnfeld M., Dor J. et al. ART in recurrent miscarriage: Preimplantation genetic diagnosis/ screening or surrogacy? // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 1502–1505.
6. Carp H.J. Recurrent miscarriage: Genetic factors and assessment of the embryo // *Isr. Med. Assoc. J.* 2008. Vol. 10. P. 229–231.
7. Deaton J.L., Honore G.M., Huffman C.S. et al. Early transvaginal ultrasonography following an accurately dated pregnancy: The importance of finding a yolk sac or fetal heart motion // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 2820–2823.
8. Kumar K., Deka D., Singh A. et al. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. P. 861–867.
9. Patel B.G., Lessey B.A. Clinical assessment and management of the endometrium in recurrent early pregnancy loss // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. P. 491–506.
10. Rai R., Tuddenham E., Backos M. et al. Thromboelastography, whole-blood hemostasis and recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 2540–2543.
11. Findikli N., Kahraman S., Saglam Y. et al. Embryo aneuploidy screening for repeated implantation failure and unexplained recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online.* 2006. Vol. 13. P. 38–46.
12. Go K.J., Patel J.C., Cunningham D.L. The role of assisted reproductive technology in the management of recurrent pregnancy loss // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2009. Vol. 16. P. 459–463.
13. Allahbadia G., Merchant R., Gandhi G. Third party reproduction: Current status and future // *Infertility: Diagnosis, Management and IVF* / ed. A.K. Dubey. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2012. P. 370–391.
14. Merchant R., Gandhi G., Allahbadia G.N. In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection for male infertility // *Indian J. Urol.* 2011. Vol. 27. P. 121–132.
15. Rosenbusch B., Sterzik K. Sperm chromosomes and habitual abortion // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 56. P. 370–372.
16. Carp H., Feldman B., Oelsner G. et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1296–1301.
17. Rubio C., Simón C., Blanco J. et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage // *J. Assist. Reprod. Genet.* 1999. Vol. 16. P. 253–258.
18. Egozcue J., Blanco J., Vidal F. Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH) // *Hum. Reprod. Update.* 1997. Vol. 3. P. 441–452.
19. Merchant R., Allahbadia G.N. Can we define the indications for oocyte donation? // *Donor Egg IVF* / ed. G.N. Allahbadia. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009. P. 11–9.

20. Simón C., Landeras J., Zuzuarregui J.L. et al. Early pregnancy losses in in vitro fertilization and oocyte donation // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. P. 1061–1065.
21. Remohí J., Gallardo E., Levy M. et al. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. P. 2048–2051.
22. British Medical Association. *Changing Conceptions of Motherhood. The Practice of Surrogacy in Britain.* London : BMA Publications, 1996.
23. Merchant R., Allahbadia G.N. *Surrogacy: Ethical, psychological and legal implications // Donor Egg IVF / ed. G.N. Allahbadia.* New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009. P. 297–309.
24. Robertson J.A. Ethical and legal issues in human embryo donation // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. P. 885–894.
25. Brinsden P.R. Gestational surrogacy // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. P. 483–491.
26. Beski S., Gorgy A., Venkat G. et al. Gestational surrogacy: A feasible option for patients with Rokitansky syndrome // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 2326–2328.
27. Meniru G.I., Craft I.L. Experience with gestational surrogacy as a treatment for sterility resulting from hysterectomy // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 51–54.
28. Chang C.L. Surrogate motherhood // *Formos J. Med. Humanit.* 2004. Vol. 5. P. 48–62.
29. Balen A.H., Hayden C.A. British Fertility Society survey of all licensed clinics that perform surrogacy in the UK // *Hum. Fertil. (Camb.).* 1998. Vol. 1. P. 6–9.
30. Lindheim S.R., Porat N., Jaeger A.S. Survey report of gamete donors' and recipients' preferences regarding disclosure of third party reproduction outcomes and genetic risk information // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011. Vol. 37. P. 292–299.
31. *National Guidelines for Accreditation, Supervision and Regulation of ART Clinics in India.* New Delhi : Indian Council of Medical Research, National Academy of Medical Sciences (India), 2005. P. 68–69.
32. Raziel A., Schachter M., Strassburger D. et al. Eight years' experience with an IVF surrogate gestational pregnancy programme // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. Vol. 11. P. 254–258.
33. Raziel A., Friedler S., Schachter M. et al. Successful pregnancy after 24 consecutive fetal losses: Lessons learned from surrogacy // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 74. P. 104–106.

## **«УСКОЛЬЗАЮЩИЙ ПЛОД»: ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ТРАДИЦИОННОЙ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ**

---

Авив Мессингер, Керен Села

### **ВВЕДЕНИЕ**

Первые упоминания о гинекологических заболеваниях в китайской медицине появились 2500 лет назад. В многочисленных канонических источниках нарушениям женской половой сферы уделялось особое внимание. Отдельные главы были посвящены специфическим методам диагностики и лечения общих гинекологических заболеваний с применением **иглокальвания** и **китайских трав**. Клинический опыт, который накапливался на протяжении многих лет, получил документальное подтверждение в книгах и медицинских статьях. Он передавался в клиниках от мастеров к ученикам и является базой, на которой построена современная китайская медицина. Спустя десятилетия китайская медицина и сегодня является основным методом лечения заболеваний женской половой сферы в странах Юго-Восточной Азии.

За последние годы китайская медицина приобрела еще большую популярность в западных странах, что приводит к новому подходу в лечении в результате интеграции традиционных знаний и опыта Востока в открытия и технологические достижения Запада.

Китайская диагностика основывается на умении проводить анализ клинических симптомов. Диагностика включает тщательный сбор анамнеза с изучением основных жалоб, а также комплексным и детальным обследованием основных систем, таких как пищеварительная, мочеполовая, дыхательная, сердечно-сосудистая, костно-мышечная и т.д. Также принимаются во внимание питание, наличие стрессов, сон, физические нагрузки и другие факторы, имеющие отношение к состоянию здоровья. Как упоминалось в начале этой книги, в разделе под названием «Эпидемиология привычного невынашивания беременности», написанном Оле Б. Кристиансенем (*Christiansen Ole B.*), такие факторы, как ожирение, переутомление, стресс, употребление алкоголя и кофеина в больших дозах, частое использование НПВС, бесплодие и применение вспомогательных репродуктивных технологий, могут выступать при ПНБ в качестве факторов риска. Эти вредные факторы также рассматриваются и в китайской медицине.

Кроме того, проводятся основные физикальные методы обследования, включающие измерения пульса, осмотр языка и пальпацию. В комплексе это

позволяет практикующему врачу определить основную модель нарушений и выработать тактику лечения.

Проблема ПНБ поднимается во всех работах по китайской медицине, посвященных нарушениям беременности. Сун Си Мьяо (*Miao Sun Si*), известный представитель медицинской династии Танг, описал данную проблему в главе «Возбуждение плода и повторные выкидыши», которая считается первым энциклопедическим медицинским руководством, датированным седьмым столетием нашей эры<sup>1</sup>. В нем он описывает шесть различных трав, применяемых при привычном невынашивании, исходя из специфических симптомов.

Фу Квинг Зу (*Zhu Fu Qing*), лечащий врач королевской династии, написал самую значимую на досовременном этапе работу гинекологической направленности, в которой в главе «Маленькое рождение» описал пять различных причин развития спонтанных абортс и предложил соответствующее лечение<sup>2</sup>.

В китайской медицине используется уникальная терминология для описания физиологических и патологических процессов. Значительный акцент делается на взаимосвязи между различными внутренними органами и их функциями. Нормальное функционирование репродуктивной системы зависит от слаженной работы всех систем организма. Нередки случаи, когда гинекологические проблемы решались путем лечения расстройств пищеварительной, сердечно-сосудистой систем или психоэмоциональных факторов.

В этом обзоре мы охарактеризуем различные синдромы, используемые в китайской медицине, и предложенные схемы лечения с использованием травяных рецептов. Важно отметить, что использование китайских трав для приготовления лекарственных препаратов в целях их применения в комплексе лечения должно проводиться квалифицированным специалистом — знатоком китайских трав. Существующих знаний о безопасности применения этих трав во время беременности недостаточно, и на сегодняшний день мы не знаем, не оказывают ли влияния эти травы на эмбрион через плацентарный кровоток. Некоторые квалифицированные китайские специалисты, практикующие применение трав, выбирают их использование до начала беременности, другие продолжают использование трав во время I триместра и на более поздних сроках. В любом случае важно обеспечить высокое качество трав из известных источников, к чему в каждой стране предъявляются самые высокие требования по обеспечению безопасности. Доступность различных трав в разных странах может отличаться в зависимости от действующих правил и норм.

## **ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕТОДОВ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Использование трав в китайской медицине во время беременности и после родов является общепринятым в китайском обществе. Когортные исследования, проведенные в рамках Тайваньской популяции, показали<sup>3</sup>, что 33,6% беременных применяют лекарственные травы. При этом женщины с ПНБ чаще используют лечение китайскими травами по сравнению с остальными.

Несмотря на богатый клинический опыт, качественные исследования использования достижений китайской медицины в лечении ПНБ ограничены и скудны. В немногочисленных исследованиях, описание которых приведено ниже, высказаны предположения по возможным механизмам действия китайских трав для профилактики ПНБ.

В то же время существуют многочисленные исследования, касающиеся китайской медицины и состояний, имеющих отношение к ПНБ, таким как угроза прерывания беременности, имплантация, СПКЯ, эндометриоз и бесплодие, при которых выявлена эффективность применения акупунктуры и китайских трав в плане повышения вероятности имплантации и повышения шансов на развитие беременности. При этом предлагаются возможные механизмы действия китайских лекарственных средств в отношении ПНБ.

### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КИТАЙСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Предварительное изучение применения китайских лекарственных трав при ПНБ на моделях мышей показало различное иммунологическое влияние, описание которого приведено ниже. На основании данных этих исследований могут быть сделаны предположения относительно возможного биохимического механизма действия трав. Ли (*Lee*) и соавт. показали, что корейское лекарственное средство *Cho Kyung Jong Ok Tang* способно индуцировать сдвиг НК-клеток у мышей к продукции цитокинов Th2-типа. Этим можно объяснить его защитное действие, связанное с традиционным применением при ПНБ невыясненной этиологии<sup>4</sup>. Кроме того, Лаи (*Lai*) и соавт. при изучении таблеток *Shou Tai Wan*, часто используемых при ПНБ, обнаружили, что их применение в средних и высоких дозах может способствовать сдвигу Th1/Th2-цитокинов в сторону Th2-клеток, результатом чего является развитие иммунологической толерантности в системе «мать—плод»<sup>5</sup>.

Нагаматсу (*Nagamatsu*) и соавт.<sup>6</sup> исследовали возможный механизм действия травяного лекарственного средства, состоящего из двух различных растительных компонентов. Они обнаружили, что японские лекарственные травяные средства *Tokishakuyaku-San* и *Sairei-To* повышают выделение ГМ-КСФ, цитокина, выступающего в роли важного посредника в межклеточной передаче в децидуальных клетках стромы при развитии эмбриона. Фуджи (*Fujii*) предположил, что клинический эффект этих лекарственных трав может быть объяснен повышением высвобождения Th1-цитокинов из мононуклеаров периферической крови и подавлением выработки аутоантител В-клетками<sup>7</sup>.

Похожее японское лекарственное средство на травяной основе применялось Кано (*Kano*) и соавт. в группе из 61 женщины с наличием АНА и АКЛА с повторяющимися спонтанными абортами в анамнезе<sup>8</sup>. В результате применения лекарственных средств отмечалось снижение титра антител и вероятности повторения спонтанного аборта.

Эти многообещающие предварительные исследования могут лечь в основу определения сложного пути, в соответствии с которым китайские травы обеспечивают иммунологическую толерантность в системе «мать—плод».

### **КИТАЙСКАЯ МЕДИЦИНА ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Тема угрозы прерывания беременности может также внести ясность в природу ПНБ, поскольку при обоих состояниях используются похожие китайские травы. В *Кокрановском обзоре*, опубликованном в 2012 г., сделано заключение: комбинация китайских трав и западных лекарственных средств более эффективна, чем применение только западных лекарственных препаратов в лечении угрозы прерывания беременности<sup>9</sup>. В то же время применение одних

только китайских трав при угрозе прерывания беременности имеет недостаточную доказательную базу.

Недавно были опубликованы систематический обзор и метаанализ, в которых Ли (Li) и соавт. пытались выявить и описать негативные последствия китайских препаратов, применяемых при угрозе прерывания беременности<sup>10</sup>. Метаанализ показал, что уровень потерь беременности был значительно ниже в группе с комбинированным применением китайских препаратов, чем в группе контроля, получавшей только западные медикаменты. Никаких значимых различий в плане негативных последствий и токсичности или неблагоприятных исходов беременности и перинатальных исходов между группами обнаружено не было.

В то же время качество исследований в обоих проведенных обзорах было низким, и для дальнейшей оценки эффективности применения и токсичности китайских трав при угрозе прерывания беременности необходимы исследования более высокого качества.

### **Иглокалывание при угрозе прерывания беременности**

Иглокалывание является другим важным направлением китайской медицины, которое обычно используется при угрозе прерывания беременности. Как представлено ниже в этой статье, при изучении фертильности иглокалывание продемонстрировало положительный гормональный ответ, приводящий к снижению частоты спонтанных аборт. Повышение возможностей иглокалывания может способствовать его эффективному воздействию на беременность на ранних сроках. При отсутствии рекомендуемого медикаментозного лечения при угрозе прерывания беременности иглокалывание может оказаться эффективным<sup>11</sup>.

## **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АКУПUNKТУРЫ**

Традиционно в китайской медицине в области гинекологии доминирует лечение травами. Протоколы акупунктуры при лечении нарушений в женской половой сфере были разработаны и ассимилированы в современную китайскую медицину позже.

Эффективность акупунктуры как дополнительного метода лечения бесплодия, эндометриоза<sup>12</sup>, СПКЯ<sup>13</sup>, связанных с беременностью симптомов, таких как тошнота и рвота<sup>17</sup>, болей в тазовой области<sup>18</sup> и т.д., а также в качестве вспомогательного метода при проведении ЭКО<sup>14–16</sup> и стимуляции родовой деятельности<sup>19</sup> была изучена в многочисленных исследованиях. Данные, полученные из этих исследований, могут объяснить возможные механизмы, согласно которым акупунктура может использоваться для профилактики и лечения ПНБ. Акупунктура оказывает влияние на секрецию гонадотропинов путем воздействия на эндогенные опиоидные пептиды в центральной нервной системе, особенно  $\beta$ -эндорфин. Их действие на гонадотропин-рилизинг-гормон и ЛГ модулирует гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему<sup>20</sup>. Кроме того, акупунктура может модулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, метаболизм глюкозы и адипокина, а также секрецию инсулина<sup>21, 23</sup>.

Акупунктура оказывает влияние на маточный кровоток. Было показано, что этот метод способен снижать сопротивление маточных артерий

у женщин с бесплодием<sup>22</sup>, что позволяет объяснить эффективность акупунктуры в плане повышения вероятности имплантации при ЭКО. Мангеймер (*Manheimer*) и соавт. опубликовали два обзора, где изучалось влияние акупунктуры на исход ЭКО<sup>14,15</sup>. В 2008 г. на основании проведенного метаанализа был сделан вывод, что акупунктура повышает частоту возникновения клинической беременности и вероятность рождения живого ребенка. В обновленном Кокрановском обзоре от 2013 г. утверждалось, что акупунктура неэффективна. Различие между двумя базами данных может быть связано с включением в базу 2013 г. нескольких различных процедур, симулирующих акупунктуру. Поскольку процедура симуляции не была нейтральной, идеальную контрольную группу, вовлеченную в процесс исследования акупунктуры, еще предстоит разработать.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ КИТАЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИБЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Современная интегративная китайская медицина выделяет шесть основных синдромов, имеющих отношение к ПНБ<sup>23,24</sup>. Синдромы, описанные ниже, объединены в общую клиническую картину, основанную на симптомах и признаках, включающих измерение пульса и осмотр языка. Часто эти синдромы включают конкретные заболевания, описанные ниже.

### **1. НАЗВАНИЕ СИНДРОМА: КИ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВИ**

#### **Описание и этиология**

Отсутствие питания и/или плохое всасывание питательных веществ приводят к ослаблению способности матки к сохранению плода, что может привести к ПНБ.

#### **Клиническая картина**

Повторные спонтанные аборт, скудные менструации или аменорея, усталость, общая слабость, астения. Головокружение, усиленное и учащенное сердцебиение, бессонница, снижение аппетита, нарушение перистальтики и желтизна лица. Язык бледный, пульс глубокий, слабого наполнения.

#### **Возможный диагноз западной медицины**

Анемия, гипотиреоз, нарушение или расстройство питания, тревога.

#### **Предлагаемое лечение: *Tai Shan Pan Shi San* (泰山盤石散)**

Корень женьшеня, корень астрагала, корень дудника китайского, корень гималайской ворсянки, корень skutеллярии, корень лигустикума Уоллича, корень пиона молочнокветкового белого, приготовленный корень ремании, корневище атрактилодеса крупноголового, корень солодки, плод кардамона, клейкий рис.

#### **Примечания**

Лечение должно включать изменение образа жизни, такое как нормализация режима питания, умеренные физические нагрузки и адекватный сон.

## 2. НАЗВАНИЕ СИНДРОМА: ПЕЧЕНОЧНАЯ И ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИНЬ

### Описание и этиология

Старение, продолжительные болезни, длительное употребление лекарственных средств или наркотических препаратов, хронический стресс или беспокойство влияют на качество эмбрионов, что приводит к увеличению возможных фрагментаций и мутаций ДНК. От обеспечения матки необходимыми веществами зависит результат лечения ПНБ.

### Клиническая картина

Повторяющиеся спонтанные аборт, олигоменорея, сухость во рту или жажда, приливы, ночная потливость, нарушения сна, раздражительность, запоры, слабость и боли в области поясницы и коленей. Язык красный, сухой, со скудным налетом, пульс слабого наполнения, частый, нитевидный.

### Возможные диагнозы западной медицины

Сниженный овариальный резерв, перименопауза, гипертиреоз, аутоиммунные нарушения, сахарный диабет, хронический стресс.

### Предлагаемое лечение: *Er Zhi Wan Jia Wei* (二至丸)

Плод лигустрii яркой, трава эклипты, сырой корень ремании, корень белого пиона молочнокветкового, корень шлемника, корень диоскореи, трава таксиллии, семена повилики, корень гималайской ворсянки, корневище цимицифуги.

## 3. НАЗВАНИЕ СИНДРОМА: НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КИ И ЯНГ СЕЛЕЗЕНКИ И ПОЧЕК

### Описание и этиология

Продолжительное истощение, старение, хронические болезни, длительное применение лекарственных препаратов или наркотиков приводят к истощению эндокринной системы, что влияет на ее способность обеспечивать и поддерживать беременность. Согласно китайской медицинской физиологии, основным компонентом этого синдрома является наличие внутреннего или внешнего «холода», который ослабляет и блокирует меридиан эндокринной передачи.

### Клиническая картина

Повторяющиеся спонтанные аборт, нерегулярный менструальный цикл, отечность, ощущение холода, усталость, упадок сил, жидкий стул, вздутие живота. Бледность, слабость, боли в области поясницы и коленях, полиурия. Язык бледный и отечный. Пульс нитевидный, частый, слабого наполнения.

### Возможные диагнозы западной медицины

Истощение надпочечников и/или щитовидной железы, НЛФ, синдром хронической усталости, тяжелая анемия.

### Предлагаемое лечение: *Bu Shen Gu Chong Wan* (補腎固衝丸)

Семена повилики, корень гималайской ворсянки, кора эвкоммии, приготовленный корень ремании, корень индийской шелковицы, препарат из оленьих рогов *Degelatinatum*, корень лудника китайского, желатин, получаемый из ослиной кожи, плод волчьей ягоды, корневище атрактилодеса крупноголового, плоды кардамона, корень женьшеня желтого, плоды китайского финика.

## Примечания

Этот синдром требует применения согревающих процедур (моксотерапии), а также теплого питания и необходимости избегать воздействия холода.

### 4. НАЗВАНИЕ СИНДРОМА: ЗАСТОЙ И СТАЗ

#### Описание и этиология

Подавление кровотока приводит к нарушению свободной и беспрепятственной доставки питательных веществ и гормонов к органам-мишеням. Замедление тока крови может привести к накоплению токсинов и оксидантных факторов, приводящих к повышенной склонности к воспалению и появлению болевого синдрома, а следовательно, и более высокой вероятности развития ПНБ.

#### Клиническая картина

Повторяющиеся спонтанные аборт, тяжелая дисменорея, нерегулярный месячный цикл, темная менструальная кровь со сгустками, овуляторная боль, боль в груди, головная боль, вспышки гнева, акцентуация личности по типу А. Язык темно-пурпурный, с раздутыми венами. Пульс сильный, тугой, хорошего наполнения.

#### Возможные диагнозы западной медицины

Эндометриоз, аденомиоз, нарушения свертывания крови, аутоиммунные заболевания, артериальная гипертензия, синдром раздраженного кишечника, травма.

#### Предлагаемое лечение: *Shao Fu Zhu Yu Tang* (少腹逐瘀汤)

Корень дудника китайского, корень красного пиона, корневище имбиря лекарственного, корневище хохлатки благородной, корень лигустикума Уоллича, мирра, гофрированная кора корицы, пыльца рогоза, помет летяги.

#### Примечания

Рекомендована физическая активность, способствующая улучшению циркуляции крови. Эффективно применение антиоксидантов и средств, способствующих удалению экзотоксинов.

Использование трав, «бодрящих кровь», во время беременности не рекомендовано. Эта рецептура должна применяться до наступления беременности и должна быть изменена соответствующим образом, как только у пациентки наступила беременность.

### 5. НАЗВАНИЕ СИНДРОМА: НАКОПЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ — «ВЛАГА И СЛИЗЬ»

#### Описание и этиология

Нарушение обмена воды может привести к накоплению слизи, что приводит к утолщению слизистых оболочек тела. Поликистозные яичники, препараты, применяемые в целях улучшения фертильности, и стероиды могут приводить к накоплению жидкости в эндометрии, что препятствует имплантации. СПКЯ считается фактором риска ПНБ, и упоминания о нем можно найти в главе 1 этой книги. В древних китайских текстах это состояние упоминается как «ускользающий плод» (*slippery fetus*).

## Клиническая картина

Повторяющиеся спонтанные аборт, избыточная массы тела или ожирение, возможны избыточная выработка слизи и вагинальные выделения, вздутие живота, желудочно-кишечные расстройства. Язык отечный и дряблый, с толстым слоем налета. Пульс ускользящий или наполненный.

## Возможные диагнозы западной медицины

СПКЯ, сахарный диабет, ожирение, кандидоз.

## Предлагаемое лечение: *Chai Hu Ling Tang* (柴胡苓汤)

Красный китайский корень, корневище водяного шильника, корневище пинеллии, гриб *Poria cocos*, трутовик зонтичный, корневище атрактилодеса крупноголового, корень скутеллярии, корень азиатского женьшеня, корень солодки, стручки корицы кассии, корневище имбиря, плод жожоба.

## Примечания

В курс лечения также входят сбалансированное употребление сахара, глютена и молочная диета.

## 6. НАЗВАНИЕ СИНДРОМА: РАЗЪЕДИНЕНИЕ БАО МАЙ

### Описание и этиология

Бао представляет эмоциональное и психическое соединение между областью груди, домом духа и разума в китайской философии и маткой. Эта обратная связь играет важную роль для нормального функционирования всех репродуктивных органов. Согласно китайской медицине, психическая и эмоциональная сферы являются важными факторами в обеспечении функционирования эндокринной системы. Поскольку тело и мозг являются взаимозависимыми, действие эмоциональных факторов может оказывать влияние на физическое тело, и наоборот.

### Клиническая картина

Беспокойство, панические атаки, нарушения сна, боль и чувство сдавления в груди, учащенное и усиленное сердцебиение, частые яркие сновидения, нарушения менструального цикла, диспареуния. Язык и пульс могут иметь различные показатели в зависимости от дополнительных симптомов.

### Возможные диагнозы западной медицины

Эмоциональная или психологическая травма, сексуальное насилие, тревога, фобии, воспоминания о предыдущих абортах.

## Предлагаемое лечение: *Tao Hong Si Wu Tang Jia Wei* (桃紅四物湯)

Корень лигустикума Уоллича, корень дудника китайского, приготовленный корень ремании, корень пиона молочноцветкового белого, семена персика, цветы сафлора красильного, кора альбиции ленкоранской, корень красного шалфея, корень истода тонколистного, стебель горца многоцветкового, плоды китайского лимонника.

## Примечания

Рекомендовано сочетание физиологического консультирования и психосоматической терапии, что подразумевает под собой фертильную йогу, Ки-Гон или Тай-Ки.

## ВЫВОДЫ

Лечение ПНБ в китайской медицине развивалось на протяжении столетий и основывалось на клинической практике. Доказательство эффективности применения акупунктуры и китайских трав в последних исследованиях набирает обороты. Изучение смежных тем, о котором упоминалось выше, показывает, что традиционная китайская медицина может воздействовать на ПНБ через центральную нервную систему, особенно через систему «гипоталамус–гипофиз» и маточный кровоток. Для понимания роли китайской медицины и механизмов ее действия в лечении ПНБ необходимы дальнейшие исследования с адекватным дизайном.

Акупунктура считается безопасным методом лечения и имеет небольшое количество побочных эффектов или вовсе их не имеет<sup>25,26</sup>. Ранее было изучено конкретное воздействие акупунктуры на различных этапах беременности, начиная с влияния на имплантацию эмбриона, тошноту и рвоту, боли в области таза, индукцию родовой деятельности и купирование болевого синдрома во время родов. Ни одно из этих исследований не показало возникновения побочных эффектов у матери или акушерских осложнений<sup>27–31</sup>. В свете потенциальной эффективности и безопасности методов китайской медицины в настоящее время акупунктура и лечение травами могут считаться эффективным дополнением к лечению ПНБ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qian B.J., Fang J.Y.. Chinese Medicine Database / S. Si Miao; trans. S. Wilms. 2008. Vol. 2–4. P. 132–136.
2. Zhu F.Q. Gynaecology / trans. Yang S.Z., Liu D.W. Boulder : Blue Poppy Press, 1996. P. 79–86.
3. Chuang C.H., Chang P.J., Hsieh W.S. et al. Chinese herbal medicine use in Taiwan during pregnancy and the postpartum period: A population-based cohort study // *Int. J. Nurs. Stud.* 2009. Vol. 46. P. 787–795.
4. Lee H.S., Cho K.H., Kim T.K. et al. A traditional Korean herbal formula induces type 2 shift in murine natural killer cell cytokine production // *J. Ethnopharmacol.* 2011. Vol. 134. P. 281–287.
5. Lai M., You Z., Ma H. et al. Effects of shoutai pills on expression of Th1/Th2 cytokine in maternal-fetal interface and pregnancy outcome // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2010. Vol. 35. P. 3065–3068.
6. Nagamatsu T., Fujii T., Matsumoto J. et al. Theoretical basis for herbal medicines, Tokishakuyaku-San and Sairei-To, in the treatment of recurrent abortion: Enhancing the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in decidual stromal cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 57. P. 287–293.
7. Fujii T. Herbal factors in the treatment of autoimmunity-related habitual abortion // *Vitam. Horm.* 2002. Vol. 65. P. 333–344.
8. Kano T., Shimizu M., Kanda T. Differences in individual efficacy of two Sairei-to preparations (SojyutuSairei-to and Byakujyutu-Sairei-to) on recurrent spontaneous abortions of autoimmune etiologies evaluated by antinuclear antibody and anticardiolipin antibody titers // *Am. J. Chin. Med.* 2010. Vol. 38. P. 27–36.
9. Li L., Dou L., Leung P.C. et al. Chinese herbal medicines for threatened miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 5. CD008510.
10. Li L., Dou L.X., Neilson J.P. et al. Adverse outcomes of Chinese medicines used for threatened miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18. P. 504–524.

11. Betts D., Smith C.A., Hannah D.G. Acupuncture as a therapeutic treatment option for threatened miscarriage // *BMC Complement. Altern. Med.* 2012. Vol. 12. P. 20.
12. Rubi-Klein K., Kucera-Sliutz E., Nissel H. et al. Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis? RCT cross-over trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 153. P. 90–93.
13. Johansson J., Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: Effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013. Article ID 762615.
14. Manheimer E., Zhang G., Udoff L. et al. Effects of acupuncture on IVF outcome: Systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2008. Vol. 336. P. 545–549.
15. Manheimer E., van der Windt D., Cheng K., Stafford K. et al. The effects of acupuncture on rates of clinical pregnancy among women undergoing in vitro fertilization: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. P. 696–713.
16. Paulus W.E., Zhang M., Strehler E. et al. Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo ART // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. P. 721–724.
17. Smith C., Crowther C., Beilby J. Vomiting in early pregnancy: A randomized controlled trial // *Birth.* 2002. Vol. 29. P. 1–9.
18. Elden H., Ladfors L., Olsen M.F. et al. Effect of acupuncture and stabilizing exercises as adjunct to standard treatment in pregnant women with pelvic girdle pain: Randomized single blind controlled trial // *BMJ.* 2005. Vol. 330. P. 761–764.
19. Smith C.A., Collins C.T., Crowther C.A. et al. Acupuncture for induction of labor // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 8. CD002962.
20. Chang R., Chung P.H., Rosenwak Z. Role of acupuncture in the treatment of female infertility // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. P. 1149–1153.
21. Magarelli P.C., Cridennda D.K., Cohen M. Changes in Serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization embryo transfer treatment // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 1870–1879.
22. Stener-Victorin E., Waldenström U., Andersson S.A. et al. Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. P. 1314–1317.
23. Flaws B. *Chinese Medical Obstetrics.* Boulder : Blue Poppy Press, 2005. P. 83–92.
24. Sela K., Saslove Y., Benjamin T. et al. *The Clinical Guide of Chinese Gynaecology and Obstetrics (in Hebrew).* Tel Aviv : Sinteza Publications, 2011. P. 126–127.
25. Ernst E., White A.R. Prospective studies of the safety of acupuncture: A systematic review // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 110. P. 481–485.
26. MacPherson H., Thomas K., Walters S. et al. A prospective survey of adverse events and treatment reactions following 34,000 consultations with professional acupuncturists // *Acupunct. Med.* 2001. Vol. 19. P. 93–102.
27. Elden H., Ostgaard H.C., Fagevik-Olsen M. et al. Treatments of pelvic girdle pain in pregnant women: Adverse effects of standard treatment, acupuncture and stabilising exercises on the pregnancy, mother, delivery and the fetus/neonate // *BMC Complement. Altern. Med.* 2008. Vol. 8. P. 34.
28. Wedenberg K., Moen B., Norling A. A prospective randomized study comparing acupuncture with physiotherapy for low-back and pelvic pain in pregnancy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 331–335.
29. Carlsson C.P., Axemo P., Bodin A. et al. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: A placebocontrolled, randomized, single-blind, crossover study // *J. Pain Symptom Manage.* 2000. Vol. 20. P. 273–279.
30. Knight B., Mudge C., Openshaw S. et al. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: A randomized, controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97. P. 184–188.
31. Kvorning N., Holmberg C., Grennert L. et al. Acupuncture relieves pelvic and low-back pain in late pregnancy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. Vol. 83. P. 246–250.

## ВЗГЛЯД СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТКИ

---

Минди Гросс

У меня было шесть выкидышей менее чем за три года. Оглянувшись назад, понимаешь, что это кажется физически невозможным. Несмотря на то что каждый из них оставлял след в моем сознании, их возникновение за столь короткий промежуток времени приводило к эффекту накопления. Каждый казался мне отдельной проблемой и представлял отдельное уникальное событие. Каждый раз я оказывалась в различных больницах Америки или Израиля, у разных врачей и в различных стенах, которые становились свидетелями моих страданий. Казалось естественным ощущение дежавю: «А не была ли я здесь раньше?» Тем не менее, когда я оглядывалась вокруг, была вынуждена признать: «Нет, я никогда не бывала здесь». Обращаясь к прошлому, создается впечатление, будто каждый из случившихся выкидышей требовал собственного отождествления и занимал собственное пространство в моем мозгу. Каждый из них отказывался быть «одним из шести».

Обдумывая произошедшее, я понимаю, что перенесла шесть разных и отличных друг от друга потерь беременности. Кто-то может подумать, что с каждым разом они переносятся все легче или, по крайней мере, менее болезненно. Это не так. Наоборот, физическая боль возникала по-новому, и действие ее раз за разом становилось все сильнее. Эмоциональные страдания при прерывании беременности только усиливались. Есть такое мнение, что люди могут смириться с самыми ужасными обстоятельствами в своей жизни, поступат «человек привыкает ко всему» звучит веско. Это был не тот случай. Я так и не смогла смириться с потерей зарождающегося ребенка.

Несмотря на то что каждый раз я оказывалась более подготовленной на практическом уровне, эмоционально я была к этому не готова. Каждый выкидыш оказывался для меня шоком, хотя физические симптомы часто повторяли друг друга. Беда всегда начиналась неожиданно, без появления предвестников. Глупо, но я думала: «Если я буду очень сильно этого хотеть, может быть, ничего не случится?» Когда резкие боли в спине и сокращения матки усиливались, я начинала бесцельно бродить, и одновременно с выкидышем у меня мог начаться нервный срыв. Кровотечение было невыносимым, и, как уже вошло в мою привычку, я брала несколько полотенец и шла к машине, чтобы ехать в больницу.

Я ощущала себя беременной. Меня тошнило по утрам, и казалось, что это будет длиться весь день. Сейчас я хочу этого, но этого нет. Я бы хотела избавиться от боли, от чувства исчезновения этих симптомов. Чувство разочарования накрыло меня с головой. Выкидыш — это смерть, хотя во всем мире,

за пределами семьи, которая пережила такую потерю, возможно, так не считается. Во время выкидышей я не могла ясно выразить свои ощущения, но они были очень сильными. Я оказалась напугана хрупкостью жизни. Я знала, что ощутила прикосновение смерти, будто что-то умерло во мне.

Травма от выкидыша связана с потерянной надеждой, которая была очень короткой, но очень жизненной. При всех разочарованиях, присущих бесплодию, они являются очень однообразными и однотипными — плохо, плохо, плохо, пустота и небытие. Ощущения при выкидышах отличаются своим многообразием. Только что вы жили надеждой и жизнью внутри себя, и вдруг теряете все: и ребенка, и надежду. Удивительно, но я не чувствовала себя изнуренной. Несмотря на количество потерь, каждое зачатие пробуждало во мне уверенность, что на этот раз все будет по-другому.

Предположение, что дети появятся быстро и легко, по крайней мере, для пар, которые хотят иметь детей, является нормальным, но в то же время очень опасным. В моей семье и у моих друзей были дети. У них не было выкидышей. И хотя я понимала умом, что выкидыши — вовсе не редкость, мои неожиданные осложнения находились за пределами моего повседневного самосознания. Я считала, что бесплодие и выкидыши — это неприятности, которые могут случиться с кем-то другим. Как ни больно было осознавать, что эти трудности могут случиться в нашей жизни, когда они действительно случились, я поняла, что нахожусь в полной растерянности. Казалось, что последствия одного выкидыша перетекают в следующий. Одна истина не покидала моего сознания — я до сих пор оставалась бесплодной.

Бесплодие. Что за ужасное слово! Оно вызывает в воображении образы американского юго-запада, Аризоны, и картин Джорджии О'Киф. Одним из излюбленных мотивов О'Киф является высушенный череп лошади на фоне песчаной пустыни. В нем нет никаких признаков жизни. Одна из наиболее ужасных местностей на земле, не имеющая возможности создавать и поддерживать жизнь. Бесплодие. Что за жалкий способ услышать собственное описание! Ярлык «бесплодная» настолько противоречит тому, как я воспринимала себя всю свою жизнь. Я всегда была очень плодотворной, я была производителем. Теперь я стала несовершенной. Я не в состоянии «произвести» самое ценное из всех начинаний — зачать ребенка и выносить беременность.

Горько. Меня никогда не привлекало это слово. Горько-сладкий шоколад, по-моему, является жалким подобием настоящего продукта — липкого молочного шоколада. Горькое представляется чем-то весьма непривлекательным и, несомненно, далеким от идеала. На протяжении многих лет моего бесплодия и часто изнурительных испытаний я спрашивала сама себя: «Может быть, я стала горькой?» В своем сердце я решила, что это ощущение мимолетно, и этому слову больше не будет места в моем лексиконе. Горечь частично притупляет эмоции. Ту энергию, которую я ощущала, лучше было использовать на осуществление других нужд и потребностей, особенно в такой деликатный период моей жизни. Горечь искажает личность и съедает человеческие возможности и силу. Меня беспокоило, что, испытывая горечь, я бы перестала принимать полное участие и получать удовольствие от рождения моих племянников и племянниц, а также детей многочисленных друзей. Это могло бы ограничить мой поток любви и отдачи, и случилось это тогда, когда я действительно нуждалась в этом больше всего.

Все, что я хотела, — это жить нормальной жизнью. После 7 лет брака и ожидания детей «нормальная» — означала возможность держать на руках ребенка. Другие женщины, которые, как мне известно, тоже перенесли потери беременности, также хотели, чтобы их жизнь была «нормальной». Я жаждала просто — выполнения обычных материнских обязанностей, но они по-прежнему ускользали от меня. Я была загнана в тупик. Я не слышала много о выкидышах и раньше, и даже если это и было относительно распространенным явлением, в своем лексиконе я этого слова не употребляла. Я читала книги о женщинах, страдающих от многочисленных потерь беременности, и могла в значительной мере соотнести это с собой. Фрейдман и Градстин в своей книге «Пережившие потерю беременности» писали: «Когда вы теряете беременность в первый раз, все вокруг советуют не переживать, поскольку такое происходит со многими. Помните, что вы молоды и здоровы и имеете достаточно времени для того, чтобы обзавестись детьми». Но авторы продолжают: «Другие женщины получают детей достаточно легко; почему не вы? Молния редко попадает в одно и то же место дважды, а особенно трижды или четырежды».

Мои ранние трудности с зачатием часто оставляли меня наедине с пугающей мыслью: «Что же будет, если я никогда не смогу зачать?» При выкидышах я знала, что столкнулась с другой ситуацией. В какой-то степени я верила, что в большинстве случаев, когда женщина беременеет снова и снова, существует вероятность того, что беременность рано или поздно сможет сохраниться. Периодически я напоминала себе, что знала женщин, которым не посчастливилось даже зацепиться за надежду. Тем не менее капля сомнения поселилась в моем сознании, и едва различимый страх сопровождал меня повсюду, куда бы я ни пошла. Мой страх был основан на преподнесенном выкидышами уроке. Человеческое существование очень хрупко. Здесь нет никаких гарантий.

Мое тело вышло из-под контроля. Во-первых, оно отказалось выполнять команду забеременеть, а потом сохранять беременность. Мои проблемы с бесплодием оказались для меня полной неожиданностью, поскольку до этого я представляла собой образец здоровой женщины. Это странный поворот событий заставил меня утратить равновесие. Я была молодой, спортивной, никогда не курила и лишь изредка могла выпить бокал вина. Почему мое тело предало меня? Я чувствовала, что от всего этого у меня кружится голова. Не только мое тело вышло из-под контроля, вся моя жизнь, казалось, сделала крутой виток, направление которого я не могла определить. После того как мысль о возможности никогда не иметь детей однажды посетила мою голову, она больше не покидала ее. Она таилась в глубине моего сознания, выплывая наружу в самые неожиданные моменты. Когда я получала удовольствие от активного познания окружающего мира, губительная мысль то и дело возвращала меня назад: «Я могу никогда не родить ребенка! Я могу никогда не стать настоящей биологической матерью!». Меня будто парализовало. Казалось, мое тело было замороженным, а мозг заблокированным. Я утратила контроль надо всем. Мне хотелось отбросить прочь эти ужасные мысли и сосредоточиться на своей жизни. На карьере, на семье, окружении и друзьях. Но мысли не исчезали. Суровая правда, что я «человек с привычным невынашиванием беременности», преследовала меня. Она агрессивно проникала в мое сознание и меняла мое красочное восприятие действительности. Фактически совокупное переживание на протяжении ряда лет бесплодия и неудач беременности потрясло меня до глубины души. Мой мир внезапно превратился в ураган сильных

и мощных эмоций. Надежда и отчаяние бушевали во мне. Я понимала, что не чувствую себя в безопасности в обществе, я была напугана. Настолько мощное действие некоторых эмоций я ощутила впервые в жизни. Я была растеряна и разочарована. Мир утратил для меня свои яркие краски.

В один из особенно пасмурных и мрачных дней я зашла в магазин *Brooks Brothers*. Внезапно я почувствовала непреодолимую потребность купить себе персональный ежедневник. В отделе дневников я нашла бордовый кожаный экземпляр и сделала себе подарок в качестве утешительного приза при существующих обстоятельствах, способных сломать даже сильную личность. Золотое тиснение дневника стоило дороже, чем обычно может позволить бюджет, даже с учетом эмблемы уважаемых братьев *Brooks*. Я отчетливо помню тот день, когда купила его. Мне поставили диагноз кисты яичника размером с грейпфрут, и это была самая последняя неудача моей утратившей контроль репродуктивной системы. Я понимала, что с моей взбесившейся кистой на горизонте маячила хирургическое вмешательство. С дневником в руке я поспешила к углу огромного магазина *Hallmark card* на Манхэттене и открыла его на последней странице. Ощущая жгучую потребность, я вписала все даты, места и схемы лечения выкидышей. Я также включила туда предполагаемую обстановку и дату операции по поводу моей кисты, а также все способы лечения, которым я подвергалась с тех пор, как у меня возникли проблемы с бесплодием. Что если эта информация когда-нибудь понадобится? Как я смогу запомнить все детали, если я их где-нибудь не запишу? Мой ответ на все мои страдания в то время был эмоционально равнозначен пустым страницам дневника. Я была подавлена. Никакие слова не смогут передать ту пустоту, которую я ощущала. Однако каждая золотая страница дневника будет занята понедельным описанием каждой потери беременности, каждого врача и каждого метода лечения. Некоторые пустые строки будут заполнены в не слишком отдаленном будущем вместе с последним и самым ответственным лечением, которое еще только предстоит. Время от времени я достаю этот дневник и вспоминаю слезы, которые были пролиты над ним в магазине *Hallmark*. На фоне игрушек и воздушных шаров, полки с разноцветными картами, обещавшими разного рода счастливые события, я была случайностью. Я плакала и чувствовала, что мои драгоценные потерянные души плачут вместе со мной. Я смотрела с недоумением на даты, и они вызывали у меня воспоминания. Я почувствовала легкость с того момента, как маленький бордовый ежедневник оказался в моей руке. На его обложке золотом было вытеснено: «1986 год». Могла ли я представить, какие еще события произойдут в моей жизни в этом году?

Хороший друг вырезал из местной газеты статью с подробным описанием экспериментального лечения при множественных потерях беременности. Оно началось в Великобритании и теперь предлагалось ведущим специалистом в Израиле. На самом деле это было довольно частым явлением, когда заинтересованные друзья по каплям передавали информацию о некоторых новых и инновационных медицинских технологиях, о которых они узнавали из средств массовой информации. Конечно, я очень ценила их поддержку, но проходило время, и никакие эксперты не могли дать ответ на мой вопрос. Все последние процедуры потерпели неудачу, и эти предложения только служили постоянным напоминанием о моей бездетности. Я действительно чувствовала любовь всех, кто звонил и заботился обо мне, находя для меня место в своих мыслях и молитвах. Без сомнения, это была моя боль и неуверенность

в будущем, и это делало каждое такое предложение столь мучительным. Я устала от разочарований, каждый раз после проведенного лечения теряя надежду стать матерью. Оглядываясь назад, я думаю, что точно так же устали от моего разочарования все вокруг меня. Конкретно эта газетная статья оказалась особенно несвоевременной: у меня усилилось кровотечение после шестого выкидыша подряд. Когда я лежала в своей кровати, единственное, в чем я была уверена, так это в том, что меньше всего мне бы хотелось сейчас узнавать о новых «методах лечения». Особенно мне не хотелось видеть лицо другого врача. Каждому новому врачу был необходим мой анамнез, и каждое воспоминание возрождало мои переживания. Шесть выкидышей, шесть разных врачей, шесть разных больниц. Смогу ли повторить эту печальную историю еще раз? Я смяла статью и бросила ее в корзину для мусора, стоявшую рядом с моей залитой слезами кроватью. Сокращения матки продолжались, и я была уверена, что у меня не хватит сил, чтобы выдержать еще один протокол лечения. Единственное, чего я хотела, — пережить эту беду и сидеть тихо долго-долго.

Когда кровотечение усилилось, я больше не смогла обманывать себя. Мне нужен был врач. Я развернулась к корзине для мусора. Выброшенный комок бумаги оказался предо мной. Я чувствовала, что мне делают настоящий вызов — попытаться начать все сначала. Внезапно выброшенная статья стала эпицентром моего раздражения, разочарования и всех моих надежд. Мое решение согласиться на экспериментальное лечение не было легким. Я была обеспокоена неясными перспективами, но уверенность и искренняя забота моего доктора помогли мне двигаться вперед. В целом лечение — это не только заполнение рецептов, составление графика врачебных назначений и прохождений процедур. Слово лечит так же, как и дарит надежду. Именно поэтому для меня очень трудным было воспринимать лечение как обыденность.

Бесплодие и потери беременности поставили меня перед проблемой выбора, который часто оказывался болезненным и трудновыполнимым. Мои личные страдания мне удавалось скрывать под маской нормальной жизни. В результате жизненный кризис, который развивался вместе с моими потерями беременности, часто воспринимался неправильно.

Потеря беременности приводит к изоляции и подавляющему ощущению грусти. Я чувствовала себя равной и утратившей контроль. Эти всепоглощающие и мощные эмоции нуждались в распознавании, рассмотрении и определении. Из своего личного опыта я знала, что моя душа могла прийти в состояние восторга или подавленности от результата анализа крови. Эти результаты служили различительным признаком между жизнью и смертным приговором, между здоровым органом или больным. Каждое посещение врача служило точкой отчета, становилось пробирным камнем, болезненной оценкой действительности. Как реалистично было поверить, что возможность стать матерью все еще не утеряна для меня. Сейчас, почти 20 лет спустя после рождения первого из трех моих детей, написание этой главы вызывает такие сильные эмоции, как будто все это происходит в режиме реального времени. Свободно текут слезы. Болезненные воспоминания теперь переплетаются с радостью, которая парит высоко и не ведает преград. Годы бесплодия и многократных потерь беременности навсегда останутся неотъемлемой частью моего самознания. Материнство пришло ко мне вместе с глубоким Всевышним благословением и новаторскими и смелыми усилиями врачей и персонала больницы, всех тех, кому я навеки буду благодарна.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Говард Дж.А. Карп

В проблеме ПНБ существует много вопросов, на которые нет ответов. Противоречивые сведения, обсуждаемые в этой книге, часто вызывают недоумение у врачей и пациенток. Так, из главы 40 становится ясно, что даже в вопросе о том, кто из пациенток подлежит обследованию, нет единого мнения. ASRM<sup>1</sup> рекомендует начинать обследование и лечение после двух потерь беременности, в то время как Королевский колледж акушерства и гинекологии (RCOG)<sup>2</sup> и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)<sup>3</sup> рекомендуют делать это как минимум после трех прерываний беременности.

В принципе, существуют два подхода. Первый из них заключается в попытке достичь более точного диагноза, разделяя причины ПНБ на материнские и эмбриональные, как это было показано в главе 41 (индивидуальный подход). Второй подход заключается в рассмотрении ПНБ как однородного состояния, изучении лечения в большой когорте пациентов, полагаясь на методику рандомизации, которая позволит преодолеть различные причины ПНБ. Второй подход (основанный на доказательствах) часто используется для определения значения лечения. Например, Ласкин (*Laskin*) и соавт.<sup>4</sup> ссылаются на исследование, показывающее, что использование стероидов является неэффективным, несмотря на то что в него включена пациентка с двумя потерями беременности на сроке 5 и 31 нед. Обер (*Ober*) и соавт.<sup>5</sup>, статью которых часто цитируют, продемонстрировали в ней неэффективность иммунизации лейкоцитами отца, хотя в это исследование были включены пациентки с потерями беременности до 29 нед, что могло оказать влияние на эффективность иммунизации<sup>6</sup>. Таким образом, большую группу пациенток, у которых проводится метаанализ, целесообразно разделить на подгруппы, а также использовать дополнительные диагностические тесты для определения правильного препарата для лечения правильного пациента в нужное время. Примером может быть проведение лечения Ig. Если всех пациенток с ПНБ рассматривать вместе, эффект от лечения отсутствует<sup>7</sup>. Однако если пациенток отбирают в зависимости от времени введения, при использовании Ig до наступления беременности, отмечается статистически достоверный эффект от лечения<sup>8</sup>. Следующим шагом является использование специфических диагностических тестов для отбора пациенток, которые будут реагировать на введение Ig. Тем не менее специфические диагностические тесты не всегда доступны. В свете современных знаний при использовании индивидуального подхода пациенткам, у которых эмбрион имеет анеуплоидный набор хромосом, показано проведение ПГС. В отношении пациенток, у которых наблюдаются потери эмбриона с эуплоидным набором хромосом, должны использоваться методы лечения, доказавшие свою эффективность в исследовании на пациентках, у которых исключена анеуплоидия эмбриона. На сегодняшний день исследования, в которых бы изучали эффективность ПГС или лечения материнских факторов ПНБ, не проводились.

Таким образом, существующие подходы к лечению разнятся. Одним из подходов является отказ от лечения до тех пор, пока не будет доказана эффективность методов лечения в исследованиях высокого качества. Кроме того, некоторые заявляют, что обязанность врача заключается в защите пациента

от недоказанных методов лечения. Тем не менее пациентка обращается к врачу не для защиты, а для помощи в рождении живого ребенка. Кроме того, в нынешний век пациентки могут самостоятельно требовать проведения кесарева сечения без медицинского обоснования для этой операции. Косметические операции выполняют без медицинских показаний, хотя и имеют множество нежелательных эффектов. Разве пациентка с ПНБ не имеет права требовать применения метода лечения, которое многими специалистами рассматривается как эффективное? В главе 44 очень красноречиво отражены страдания, которые испытывает пациентка с шестью потерями беременности. Как пишет Минди Гросс (*Gross Mindy*), она получала экспериментальное лечение, не входящее ни в один из протоколов. Теперь у нее уже трое взрослых детей. Должна ли она была остаться бездетной до сегодняшнего дня, пока мы как лечащие врачи не доказали бы, что лечение эффективно? У пациенток в более старшем возрасте может не быть времени, чтобы дождаться результатов исследований.

Спрос пациенток на лечение привел к аномальной ситуации. Поскольку иммунизация лейкоцитами отца в США недоступна из-за запрета FDA, так как эффективность этого метода не доказана в исследованиях в США, пациентки ездят в Мексику для проведения этой процедуры. Плюсы и минусы иммунизации лейкоцитами отца обсуждаются в этой книге, а его эффективность показана в метаанализе.

Для многих видов лечения доказательные исследования невозможны. Маловероятно, что когда-либо будут проведены подобные исследования для суррогатного материнства, так как выборка пациентов, нуждающихся в этом методе лечения, всегда будет мала. Значит ли это, что суррогатное материнство не должно быть разрешено для широкого использования, а пациентки будут вынуждены пользоваться этим методом подпольно?

Ответы на эти вопросы трудны не только для пациенток с ПНБ. Кто имеет последнее слово в выборе методов лечения — врач или пациент?

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1103–1111.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Recurrent Miscarriage. Guideline No 17. London : RCOG Press, 2011.
3. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B. et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2216–2222.
4. Laskin C.A., Bombardier C., Hannah M.E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 148–153.
5. Ober C., Karrison T., Odem R.R. et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: A randomised trial // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 365–369.
6. Clark D.A., Banwatt D. Altered expression of cell surface CD200 tolerance-signaling molecule on human PBL stored at 4°C or 37°C correlates with reduced or increased efficacy in controlled trials of treatment of recurrent miscarriages // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 55. P. 392–393.
7. Porter T.F., LaCoursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2. CD000112.
8. Hutton B., Sharma R., Fergusson D. et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: A systematic review // *BJOG.* 2007. Vol. 114. P. 134–142.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аберрации генетические, 130  
Аборт спонтанный, 21, 498  
    вагинозы бактериальные, 402  
Аборты  
    аллоиммунные, 327  
    иммунопатология, 335  
    аутоиммунные, 325  
    действие антител  
    антифосфолипидных, 326  
    не связанные с антителами  
    антифосфолипидными, 327  
Аллоантитела, 378  
Анализ цитогенетический, 88, 149  
Анеуплоидии повторяющиеся, 67  
Анеуплоидия, 148  
Аномалии, 472  
    удвоения, 147  
    хромосомные  
        при аборте спонтанном, 61  
        частота, 61  
        эмбриона до имплантации, 60  
        хромосом половых, 118  
Антигены лейкоцитов человека, 49  
    неклассические, 429  
Антикоагулянты, применение, 278  
Антитела  
    антиспермальные, 425  
    антифосфолипидные  
        изотипы, 243  
        тесты для определения, 241  
        типы, 241  
Апоптоз, 128  
Аспирин, 382  
Аутоантитела, 377, 378  
  
Баланс цитокинов, 376  
Бисфенол А, 131  
  
Вагиноз бактериальный, 394  
    роды преждевременные, 396  
    лечение, 397  
Взгляд со стороны пациента, 578  
Вирус герпеса простого, 392  
Витамин D<sub>3</sub>, 385  
Вмешательства  
    гонадотропин человека хориониче-  
        ский, 211  
    прогестерон, 210  
    эстрогены, 210  
  
Гематома ретроплацентарная, 161  
Генетика абортоспонтанных, 60  
Гепарины низкомолекулярные, 382  
Гидросальпинкс, 316  
Гиперпролактинемия, 171  
Гипертензия, 473  
Гистеросальпингография, 304  
Гистероскопия, диагностическая, 307  
Глюкокортикоиды, 382  
Гонадотропин человека  
    хорионический, 211  
    аборты спонтанные рецидивизирующие,  
        219  
    применение, 209, 216  
    проблемы интерпретации, 212  
    сроки беременности ранние, 218  
Гормоны беременности, 270  
  
Дезорганизация роста эмбриона, 140  
Дефекты развития протоков  
    мюллеровых, 295  
Дефицит фибриногена, 261  
Диабет сахарный, 381, 473  
Диагностика  
    аборта спонтанного, 160  
    генетическая предимплантационная  
    консультирование женщин, 103  
    нарушения хромосомные  
        у родителей, 101  
    потери беременности  
        рецидивизирующие, 101  
    предгравидарная, 557  
    пренатальная неинвазивная, 110  
Дидрогестерон, 206  
Диэтилстильбэстрол, 301  
Донорство  
    ооцитов, 559  
    спермы, 558  
    эмбрионов, 560  
Достижения в генетике, 164  
  
Живорождение, 42  
Жидкость семенная, 426  
    плазма, 427  
    Т-клетки регуляторные, 427  
  
Заболевания  
    аутоиммунные, 379  
    железы щитовидной, 380

- аутоиммунные, 173
- кишечника воспалительные, 381
- Задержка роста внутриутробная, 474
- Излучение ионизирующее, 132
- Иммунизация лейкоцитами отца, 369, 371
- Иммуноглобулин для введения
  - внутривенного, 355, 369, 372, 383
  - показатели применения успешного, 357
  - эффективность применения, 355
- Иммуномодуляторы, 372
- Иммунореактивность в системе «мать—плод», 125
- Иммунотерапия
  - применение, 355, 368
  - целесообразность, 369
  - эффективность, 371
- Имплантация, 52
- Инверсии, 73
- Интралипид, 369
- Исследование ультразвуковое, 154, 307
- трехмерное, 304
- Исследования региональные, 458
- Исходы
  - акушерские, 470
  - беременности неблагоприятные, 111
  - место рождения, 452
  - срок гестации, 455
  - транспортировка внутриутробная, 453
- Киллеры натуральные, 376
- Кислота арахидоновая, 231
- Краснуха, 392
- Кровотечения вагинальные, 472
- Лапароскопия диагностическая, 307
- Лимфоцитоиммунотерапия, 347
- Листерии, 391
- Масса тела низкая экстремально, 452
- Материнство суррогатное, 561
- Матка
  - двуорогая, 300
  - метропластика Штрассмана, 316
  - исследование архитектуры, 303
  - однорогая, 298
  - седловидная, 297
  - Т-образная, 301
  - удвоение, 299
- Медицина китайская
  - механизмы действия акупунктуры, 571
  - опыт клинический, 572
  - традиционная, 568
  - исследования влияния методов, 569
  - угроза прерывания беременности, 570
- Мероприятия реанимационные, 461
- Методы лечения альтернативные, 359
- Метропластика гистероскопическая, 317
- Механизмы беременности
  - аутоиммунные, 376
- Микоплазмы, 405
- Микрочастицы, 270
- Миома матки, 302
- Моносомии, 66
- Нарушения
  - ангиогенеза эндометрия, 232
  - цитогенетические, 86
- Невынашивание беременности
  - привычное, 22
  - алгоритм
    - ведения, 542
    - обследования и лечения новый, 540
    - аномалии развития матки, 295
    - лечение, 308
  - ведение пациенток с миомами матки, 312
  - вероятность рождения ребенка
    - живого, 70
  - возраст матери, 25, 32
  - выявление причин материнских, 543
  - дефекты факторов коагуляции, 258
  - значение поддержки психологической, 491
  - иммунобиология, 325
  - инфекции, 390
  - исследования, 428
  - кариотипирование эмбриона, 79, 86
  - образ жизни, 30, 35
  - оценка эффективности лечения, 497
  - пациентки с прогнозом
    - благоприятным, 527
    - неблагоприятным, 530
    - промежуточным, 528
  - подгруппы пациенток, 26, 32
  - предпосылки для
    - исследований будущих, 37
    - понимания природы, 36
  - предрасположенность семейная, 28, 34
  - преодоление проблемы
    - компонент психологический, 485
    - механизмы психологические, 485
    - врач, 491
    - партнер, 490

- процесс скорби, 488
- сферы жизни, 489
- препараты антитромботические, 290
- применение препаратов антитромботических
  - аспирин, 291
  - гепарины, 291
- причины, 556
  - анатомические, 543
  - родительские, 557
  - эмбриональные, 556
- прогестагены, 202
  - доказательства эффективности, 203
  - оценка недостаточности фазы лютеиновой, 202
- прогноз, 525
- протокол обследования, 519
  - критерии включения, 520
- протоколы стандартные, 521
- распространенность, 22, 30
- риск, 455
- роль
  - партнера, 29
  - фактора мужского, 417
- связь
  - с исходами акушерскими и перинатальными, 30
  - с осложнениями акушерскими и перинатальными, 35
- случаи клинические, 534
- стресс, 493
- тактика ведения пациенток, 119
- факторы
  - генетические, 548
  - иммунологические, 547
  - микробиологические, 548
  - эндокринные, 545
- этиологии неясной, 100
- Недостаточность
  - истмико-цервикальная, 434
    - диагностика, 436
    - патофизиология, 434
      - факторы риска в этиологии, 435
  - фазы лютеиновой, 195
    - бесплодие, 187
    - диагностика, 187
    - невынашивание беременности
      - привычное, 188
- Олигоменорея, 221
- Осложнения акушерские, 470
  - аллоиммунизация, 478
  - распространенность, 471
- Ответ иммунный при беременности нормальной, 328
- Перегородка матки неполная, 296
- Пессарии
  - преимущества, 445
  - размещение правильное, 445
  - результаты исследования, 445
  - сравнение методов лечения, 447
  - цервикальные, 444
- Плацента
  - отслойка, 475
  - предлежание, 475
- Полиплоидия, 148
- Полипы, 302
- Полисомия по хромосомам половым, 67
- Пороки развития
  - врожденные, 206
  - головы, 145
  - конечностей, 147
  - локальные, 141
  - пуповины, 147
  - туловища, 146
- Последовательность разрыва амниона, 148
- Потеря беременности
  - вероятность повторения, 72
  - диабет сахарный, 174
  - диатезы геморрагические, 259
  - ингибины, 177
  - инсулинорезистентность, 175
  - механизмы протромботические, 269
  - нарушения
    - функции железы щитовидной, 172
      - гипертиреоз, 172
      - гипотиреоз, 172
      - эндокринные, 168
    - недостаточность фазы лютеиновой, 168
    - объяснения генетические, 74
  - прогнозирование риска
    - деятельность эмбриона сердечная, 162
    - маркеры ультразвуковые, 162
    - мешок желточный, 162
    - размер копчико-теменной, 161
    - яйцо плодное, 161
  - роль сперматозоидов, 417
  - синдром яичников поликистозных, 175
- триместр II
  - жизнеспособность плода, 450
  - пессарии, 434
  - серкляж, 434

- увеличение уровня гормона фолликуло-стимулирующего, 176  
формы особые, 532  
эндометриоз, 179  
этиологии невыясненной, 407  
антибиотикотерапия, 408
- Препараты  
антитромботические, 280  
сахароснижающие пероральные, 384
- Признаки ультразвуковые развития беременности нормального, 154
- Прогестерон, 168  
введение внутримышечное, 205  
данные клинические, 197  
микронизированный, 205  
модуляция иммунная на сроках беременности ранних, 196  
применение, 204  
терапия, 184, 195  
обоснование научное, 195
- Простаглицин, 231
- Профилактика прерывания беременности спонтанного на сроках ранних, 280
- Распознавание иммунологическое, 42
- Резекция перегородки матки, 309
- Рекомендации по лечению, 252  
невынашивание беременности привычное, 252  
преэклампсия в анамнезе тяжелая ранняя, 252  
синдром антифосфолипидный бессимптомный, 253  
тромбоз в анамнезе, 252
- Роды преждевременные, 475  
ранние экстремально, 460
- Селен, 385
- Серкляж  
критерии размещения, 439  
наложение на шейку матки, 315  
по МакДональду, 437  
по Широкарю, 438  
техника наложения, 437  
цервикальный, 437
- Сигналы от эмбриона к организму матери, 47
- Синдром  
антифосфолипидный, 476  
аспирин, 248  
варфарин, 250
- ведение пациенток во время беременности, 248  
терапия специфическая, 248  
гепаринотерапия, 249  
гидроксихлорохин, 250  
глюкокортикоиды, 251  
иммуноглобулин для введения внутривенного, 251  
консультирование преконцепционное, 253  
лечение в периоде послеродовом, 254  
механизмы нарушения функции репродуктивной, 229  
тромбоз, 229  
мониторинг во время беременности, 254  
обследование при аборте спонтанном, 239  
отбор женщин, 239  
тесты диагностические, 240  
патофизиология, 224  
плазмаферез, 251  
этиология, 225
- Синехии полости матки, 303
- Система  
матери иммунная, 124  
«мать—плод»  
баланс статуса цитокинового, 129  
толерантность иммунная, 129
- Сифилис, 394
- Сканирование ультразвуковое на сроках беременности ранних, 163
- Скрининг  
аберраций хромосомных, 106, 115  
анеуплоидия, 98, 162  
генетический предимплантационный, 92, 98  
контингентный, 111  
методы, 107  
последовательный, 108  
тактика для групп риска высокого, 108
- Смертность перинатальная, 450, 476
- Соногистерография, 305
- Сохранение тела желтого, 43
- Стресс оксидантный, 421
- Тактика клиническая при рецидиве анеуплоидии, 69
- Тетраплоидии, 66
- Технологии репродуктивные вспомогательные, 45
- Токсины среды окружающей, 550

- Токсоплазмоз, 392  
Толерантность к эмбриону, 44  
Томография магнитно-резонансная, 306  
Травы лекарственные китайские, 570  
Транслокации, 70  
    реципрокная, 71  
    робертсоновская, 71  
    хромосомные несбалансированные, 116  
Триплоидии, 65, 118  
Трисомии  
    аутосомные, 117  
    двойные, 64  
    хромосом аутосомных, 61  
Тромбоз сосудов оболочки децидуальной, 263  
Тромбопрофилактика, 277, 285  
Тромбофилии, 262  
    врожденные, 477  
    исследования когортные, 267  
    лечение, 268  
    плода, 271  
    распространенность  
        при осложнениях на сроках гестации поздних, 266  
        при потере беременности, 265  
Туберкулез, 390  
Угроза прерывания беременности, 161  
Удаление  
    полипов полости матки, 309  
    части перегородки шеечной, 312  
Участник процесса репродукции третий, 556  
Фактор  
    активации тромбоцитов, 48  
    беременности ранней, 49  
    колониестимулирующий  
        гранулоцитарно-макрофагальный, 378  
        гранулоцитарный, 363, 364  
    некроза опухоли, 383  
    предымплантационный, 42, 49  
    маркер толерантности эмбриона, 50  
    роль в регуляции иммунной общей, 53  
Факторы  
    риска тромбофилические, 277  
    образа жизни, 550  
Хламидии, 392, 425  
Хромосомы, 417  
    плода, 115  
Цель обследования стандартного, 106  
Цитокины, 269, 480  
Цитомегаловирус, 392  
Элементы геномные распознавания беременности, 44  
Эмбриоскопия, 137  
    трансцервикальная, 138  
    пороки развития, 140  
Эпигенетика, 420