

Чен Шуи, А.Ю. Щербаков, Е.А. Новикова, Д.Н. Шаповал

## Роль тиреопатий в генезе неразвивающейся беременности

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, тиреопатии, аутоантитела, волчаночный антикоагулянт, кардиолипин.

В результате проведенных исследований выяснено, что антифосфолипидные антитела являются ведущей причиной неразвивающейся беременности у 78,8% женщин с тиреопатиями. В связи с этим всем женщинам с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе необходимо проводить исследование на наличие аутоиммунных антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе с использованием современных методов диагностики.

### Роль тиреопатий в генезі вагітності, що не розвивається

Чен Шуї, А.Ю. Щербаков, Е.О. Новикова, Д.М. Шаповал

В результаті проведених досліджень виявлено, що антифосфоліпідні антитіла є визначальною причиною загибелі плодів у 78,8% жінок з тиреопатіями. У зв'язку з цим усім жінкам з тиреопатіями і вагітністю, що не розвивається, необхідно проводити дослідження на наявність аутоімунних антитіл до тиреоїдної пероксидази з використанням сучасних методів дослідження.

**Ключові слова:** вагітність, що не розвивається, тиреопатії, аутоантитіла, волчаночний антикоагулянт, кардіоліпін.

**Патологія.** – 2009. – Т.6, №3. – С. 110-114

### The role of thyropathies in stagnant pregnancy genesis

Cheng Shuyi, A.Yu. Scherbakov, E.A. Novikova, D.N. Shapoval

The research shows that antiphospholipid antibodies are the main cause of stagnant pregnancy in 78,8% women with thyropathy. In that case it is necessary to provide examination for presence of autoimmune antibodies to thyreoglobulin and thyroid peroxidase using modern methods of diagnostics in all women with thyropathy and stagnant pregnancy in anamnesis.

**Key words:** stagnant pregnancy, thyropathies, autoantibodies, lupous anticoagulant, cardiolipin.

**Pathologia.** 2009; 6(3): 110-114

В последние годы отмечается тенденция к росту репродуктивного возраста. Заболевания щитовидной железы в структуре эндокринной патологии занимают второе место и составляют 16-18% от числа всех эндокринных заболеваний [3,4,10,11]. Неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране и большой процент потерь беременностей, обуславливает медицинскую и социальную значимость данной проблемы [5,6,12]. В структуре невынашивания, особенно в ранних сроках, одно из первых мест занимает неразвивающаяся беременность, частота которой на сегодня остается довольно высокой (25-57%) [7,8].

Функция ЩЖ во время беременности претерпевает определенное физиологически обусловленное изменение, в зависимости от срока гестации. Во время беременности усиление функциональной активности ЩЖ связано с эндогенным дефицитом йода, что в свою очередь вызывает нарушение взаимосвязи между ЩЖ и плодным яйцом. Дефицит йода приводит к чрезмерной хронической тиреоидной стимуляции, происходит гиперплазия и гипертрофия клеток ЩЖ. Беременность в свою очередь ограничивает резервы йода и приводит к состоянию относительной йодной недостаточности и развитию эутиреоидных тиреопатий. Последствием этих нарушений могут быть прерывание беременности в различные сроки гестации, нарушение процессов имплантации и эмбриогенеза, мертворожденность, неразвивающаяся беременность, нарушение процесса

созревания плода, развитие гестоза и тиреопривной анемии. Внутриутробная гибель плода на ранних стадиях развития (до 22 недель) называется неразвивающаяся беременность. Чаще всего это происходит в первом триместре (до 12 недель беременности). Основные трудности, связанные с изучением данной проблемы, обусловлены полиэтиологичностью неразвивающейся беременности.

Причины неразвивающейся беременности разнообразны, но в первом триместре наибольшее значение имеет эндокринный фактор, в частности патология ЩЖ, аутоиммунные, гемостазиологические нарушения, инфекционный фактор [1,2,13,14]. Развитие плода и беременности невозможно без тиреоидных гормонов. Адекватный уровень тиреоидных гормонов матери является важным условием нормального эмбриогенеза [5,7,18].

Нозологический диагноз тиреопатий основывается на комплексе современных методов исследований и включает в себя эндемический зоб, диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит.

В последние годы, благодаря новым технологическим возможностям, определена роль аутоиммунных нарушений, в частности антифосфолипидного синдрома, в патогенезе неразвивающейся беременности.

Доказано, что широкий спектр аутоантител (антифосфолипидных, антикардиолипидных, антитиреоидных, волчаночный антикоагулянт) присутствуют в различном сочетании у каждой второй женщины с невынашиванием, ЗВУР, внутриутробной гибелью плода [4].

Наиболее информативным показателем наличия и степени выраженности АФС является определение уровня антифосфолипидных антител класса IgM и IgG к кардиолипину, одному из наиболее распространенных фосфолипидов в организме.

Исследования К.А. Granger и соавт. (1997) показали, что при наличии у женщин одновременно АКЛ и ВА – прогноз в плане исхода беременности более неблагоприятный, чем при циркуляции только ВА. Причиной гибели плодного яйца при этой патологии может стать повышенное тромбообразование в сосудах, которое наблюдается при антифосфолипидном синдроме, когда вырабатываются антитела против собственных фосфолипидов, составляющих основу клеточных стенок. Это приводит к нарушению питания плода и его гибели вследствие образования тромбов в сосудах плаценты [1,8,14].

Патогенез «замершей беременности» при аутоиммунной патологии на сегодня остается невыясненным. Возможно антифосфолипидные антитела к тиреоглобулину (ТГ) и тиреоидной пероксидазе (ТПО) являются маркерами генерализованной аутоиммунной дисфункции, которая приводит к неразвивающейся беременности [9,16].

Учитывая высокую частоту различных форм патологии аутоиммунной природы при невынашивании беременности, несомненный интерес представляет изучение частоты сочетания аутоиммунного тиреоидита и других аутоиммунных состояний, в частности АФС, что поможет оценить их роль в генезе неразвивающейся беременности.

Впервые АФС был описан у больных с СКВ [17], а в дальнейшем стало известно, что циркулирующий в крови ингибитор под названием «волчаночный антикоагулянт» (ВА) есть не что иное, как субстрат, состоящий из различных классов иммуноглобулинов (IgG и IgM), который удлиняет *in vitro* фосфолипидзависимые коагуляционные реакции. Наличие ВА обуславливает полиморфизм нарушений в свертывающей системе гемостаза [15].

В отдельную группу выделены антитела к кардиолипину (АКЛ). ВА и АКЛ обладают различной иммунной активностью. Считают, что появление АКЛ является чувствительным маркером АФС, так как встречаемость АКЛ при различной патологии выше, чем частота развития АФС. В то же время выявление АКЛ может иметь и прогностическое значение, указывая на возможность развития АФС.

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы неразвивающейся беременности при тиреопатиях, тем более, что на сегодня нет признанной и эффективной схемы лечения и реабилитации таких женщин. Выяснение особенностей патогенеза неразвивающейся беременности при тиреопатиях даст возможность дополнить уже имеющуюся схему прегестационной подготовки женщин к беременности.

**Целью исследования** было уточнение особенностей патогенеза неразвивающейся беременности при тиреопатиях на основании современных технологий.

## Пациенты и методы

Нами проведено комплексное обследование 47 женщин вне беременности с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе (основная группа). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин. Всем женщинам было проведено общеклиническое обследование, с использованием всех основных методов, применяемых при тиреопатиях и аутоиммунной патологии.

Женщины основной группы имели в анамнезе одну или более неразвивающихся беременностей в первом и втором триместре. Диагноз тиреопатий установлен эндокринологом на основании исследования тиреоидного статуса и УЗИ щитовидной железы. При обследовании на АФС оказалось, что у всех 47 пациенток АФА были положительными.

Женщины основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, паритету. Средний возраст пациенток основной группы составлял  $27,9 \pm 4,5$  года, в контрольной группе  $24,3 \pm 4,9$  года. Частота экстрагенитальной патологии в основной и контрольной группах существенно не отличалась. Более чем у половины обследованных женщин имелись хронические очаги инфекции в виде тонзиллита, пиелонефрита, гастрита, холецистита, достоверно чаще встречались вегето-сосудистая дистония, заболевания органов дыхания.

Различные заболевания женской половой сферы встречались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) у женщин основной группы в сравнении с контрольной – 79,6% в основной и 23,2% в контрольной группе. У беременных основной группы в 3 раза чаще наблюдались воспалительные заболевания матки и придатков. Инфекции, передаваемые половым путем, имели в анамнезе 37,1% женщин основной и 3,3% контрольной группы.

В соответствии с поставленной целью женщины обследованы на наличие волчаночного антикоагулянта и кардиолипидных антител. Определение волчаночного антикоагулянта проводили двукратно с интервалами 6-8 недель по методу Austen в модификации Л.З.Прудниковой и Т.В.Сайковской (1988). Значение показателя индекса коагилового времени свертывания более 15% свидетельствовало о присутствии ВА,

Определение АКЛ проводили иммуноферментным методом, описанным Е.Н.Наттис и соавт., в модификации Е.Н.Александровой и соавт. (1995). Результаты выражали в единицах оптической плотности. Полученные показатели оптической плотности переводили в единицы концентрации GPL и MPL, используя калибровочную кривую. При этом 1 единица GPL соответствовала кардиолипинсвязывающей активности 1 мкг/мл IgG-АКЛ, а 1 единица MPL – 1 мкг/мл IgM-АКЛ, очищенного методом аффинной хроматографии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ «Statistika» с вычислением и сравнением средних величин цифровых данных. При сравнении двух однородных

величин различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

Аутоиммунные заболевания занимают одно из ведущих мест в общем спектре заболеваний организма человека. Являясь мультифакторным, развитие аутоиммунного синдрома может быть обусловлено широким спектром причин. С общепатологических позиций под аутоиммунным состоянием понимают ряд синдромов и заболеваний, возникающих вследствие неконтролируемой активности иммунных реакций, направленных против собственных структур организма. Аутоиммунная патология возникает в тех случаях, когда количество и специфичность аутоантител превышает допустимые границы.

Для выяснения наличия антител к ТГ и ТПО у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе, нами проведено их исследование у всех 47 женщин основной группы (таблица 1).

При анализе результатов исследования антител к ТГ и ТПО у женщин основной группы выяснено, что концентрация высоких уровней как к ТПО, так и к ТГ была одинакова, примерно 22,3% (табл.1). Вместе с тем, аутоантитела к ТРО преобладали в средней концентрации (44,7%), тогда как к Тg – 25,5%, у женщин контрольной группы аутоантитела к ТРО были обнаружены лишь у 6,2% и к Тg – у 10% обследуемых.

Результаты определения степени выраженности аутоиммунных реакций у обследованных женщин с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что положительные реакции на ВА определялись у 48,95% пациенток, резко положительные – у 4,3% женщин, слабоположительные – у 25,5%, а 10 (21,3%) обследуемых основной группы не имели положительных результатов на ВА.

Таблица 1

**Результаты исследования аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе у обследованных женщин**

Показатели	Женщины вне беременности с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе ( n=47)		Здоровые небеременные женщины ( n=30)	
	абс.число	%	абс.число	%
<b>Антитела к ТРО</b>				
Концентрация: низкая	15	31,9	2	6,2
средняя	21	44,7	-	-
высокая	11	23,4	-	-
<b>Антитела к Тg</b>				
Концентрация: низкая	25	53,2	3	10,0
средняя	12	25,5	-	-
высокая	10	21,3	-	-

Таблица 2

**Аутоиммунные реакции у обследованных женщин**

Аутоиммунные реакции		Женщины с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе ( n=47)	
		абс.число	%
Коагуляционные тесты на ВА. Реакция:	резко пол. положит	2	4,3
	слабо полож	23	48,9
	отрицат	12	25,5
		10	21,3
ВА + антитела к кардиолипину	резко пол. положит	3	6,4
	слабо полож	19	40,4
	отрицат	12	25,5
		13	27,7
ВА + антитела к ТРО	резко пол. положит	11	23,4
	слабо полож	17	36,2
	отрицат	13	27,7
		6	12,7
ВА + антитела к Тg	резко пол. положит	12	25,5
	слабо полож	19	40,5
	отрицат	11	23,4
		5	10,6

**Частота выявления антифосфолипидных аутоантител классов IgM и IgG к кардиолипину у обследованных женщин основной и контрольной групп**

Клинические группы	Показатели					
	IgG ACL		IgM ACL		IgG ACL+ IgM ACL	
	абс	%	абс	%	абс	%
Женщины с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе (n=47)	21	44,7	12	25,5	14	29,8
Здоровые женщины (n=30)	1	3,3	1	3,3	-	-

Реакции ВА + антитела к кардиолипину были положительными у 40,4% женщин, резко положительные – 6,4% пациенток, отрицательные – у 27,7% обследованных. Реакции ВА + антитела к Тg отмечались как положительные у 40,5% пациенток, резко положительные – у 25,5%, отрицательные – у 10,6%. Реакции ВА + антитела к ТПО положительные были у 36,2%, резко положительные – у 23,4%, отрицательные у 12,7% пациенток.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что антифосфолипидные аутоантитела являлись ведущей причиной неразвивающейся беременности у 78,3% женщин основной группы. Довольно часто ВА сочетался с АКЛ антителами (40,4%), с антителами к Тg (40,5%) и к ТПО у (36,2%) пациенток, что позволяет предположить их участие в генезе неразвивающейся беременности при тиреопатиях.

Нами проведено определение частоты выявления антифосфолипидных аутоантител классов IgM и IgG к кардиолипину у обследуемых женщин (табл. 3)

Из представленных данных в таблице 3 видно, что у женщин с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе частота встречаемости ACL выше, чем у женщин контрольной группы.

У одной женщины контрольной группы определялись ACL класса IgG (3,3%) и у одной ACL класса IgM (3,3%). Сочетанной продукции антифосфолипидных антител к кардиолипину обоих классов у женщин контрольной группы не было.

У пациенток с неразвивающейся беременностью и тиреопатиями частота выявления ACL резко возрастала, увеличивалась экспрессия преимущественно ACL класса IgG до 44,7% от общего количества пациенток с тиреопатиями.

Полученные данные нашли подтверждение и в результатах исследования других авторов [9,17], которые указывают на циркуляцию у больных с АФС антифосфолипидных антител преимущественно класса G.

У 14 (29,8%) пациенток основной группы обнаружена сочетанная продукция аутоиммунных антител обоих классов.

Полученные данные показывают, что при любой аутоиммунной патологии целесообразно определять не

только антитела, органоспецифические для данного заболевания, но и антитела к антигенам других эндокринных и не эндокринных тканей, что может способствовать выявлению акушерской аутоиммунной патологии при реализации ее развития. Это дает основание рассматривать наличие антифосфолипидных аутоантител класса IgG и ACL как индикатор прогнозирования течения беременности и диктует необходимость их определения, начиная с ранних сроков беременности.

#### Выводы

Высокая частота сочетания различных аутоиммунных нарушений у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе и тиреопатиями, может свидетельствовать о единстве этиологических факторов и патогенетических механизмов этих патологических состояний.

Всем женщинам с тиреопатиями и неразвивающейся беременностью в анамнезе необходимо проводить исследование на наличие аутоиммунных антител к кардиолипину, волчаночному антикоагулянту, к тиреглобулину и тиреоидной пероксидазе с использованием современных методов диагностики.

#### Литература

1. Баркаган З.С. Невынашиваемость беременности и мертворождаемость при нарушениях в системе гемостаза / Баркаган З.С., Сердюк Г.В. // Гематология и трансфузиология. – 1991. – №4 – С. 36-41.
2. Виницкий О.И. Вопросы диагностики, клиники, патогенеза неразвивающейся беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1998. – 34 с.
3. Доброхотова Ю.Э. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Доброхотова Ю.Э., Чернышченко Т.А., Аушева А.А. // Журнал акуш. и жен. бол. – 2006. – Т. IV, Вып.1. – С.91-94
4. Колесникова И.К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2004. – 151 с.
5. Коробкова Е.С. Реабилитация репродуктивной функции с коррекцией адаптивных программ у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2002. – 132 с.
6. Кулаженко В.П. Аномалия развития абортусов / Кулаженко В.П. // Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина. – 1991. – С. 81-98.
7. Мецеракова А.В. Иммуноморфологические аспекты

неразвивающейся беременности 1 триместра: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2000 – 19 с.

8. Мисник В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности: дис. ...канд.мед. наук.- М., 2004.- 151с.

9. Пономарева Л.П., Ванько Л.В., Бондарь О.Е. Риск для здоровья потомства при аутоиммунном состоянии у беременных женщин // Аллергология и иммунология. – 2001. – Том 2, №2 – с.123

10. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. – М., 2005. – 448 с.

11. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.- М., 1998.- 43с.

12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М.- М.: Триада-Х, 2002 – 304 с.

13. Baszak E. Clinical features of missed abortion / Baszak E., Sikorski R., Milart P., Wojcik D. // Ginekol. Pol.- 2001.- R.72, N 12 – S. 1069 -1072

14. Carp H.J. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion / Carp H.J., Torchinsky A., Fein F., Toder V. // Gynecol. Endocrinol. – 2001. – Vol. 15, N 6. – P 472 - 483.

15. Johnson C.A. Thyroid issues in reproduction // Clin. Tech. Smalt. Anim. Pract. – 2002. – Vol. 17, N3. – 129 - 132.

16. Gleicher N. Autoantibodies and pregnancy loss // Lancet. – 1994. – Vol.34., N3. – P. 247 - 248.

17. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies and reproduction // J. Reprod. Immunol. – 1997. – Vol. 35, N2. – P. 156–171.

18. Taylor R.N. Effects of progestins and relaxin on glycodeilin gene expressions in human endometrial cells/ Taylor R.N., Vigne G.L., Zhang P., Hoang P. // Am. J. Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 182, N4. – P.841–847.

---

**Сведения об авторах:**

Щербаков А.Ю., д. мед. н., профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Новикова Е.А., к. мед. н., доцент, кафедры акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Чен Шуи, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Шаповал Д.Н., магистр кафедры акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

**Адрес для переписки:** Щербаков Андрей Юрьевич, 61012, г. Харьков, ул. Полтавский шлях, д. 24-а, кв. 9.

Тел. дом.: (057) 734-91-11, раб.: (057) 732-21-86.

---