

УДК 618.33-092

ЩЕРБИНА Н.А., ЛИПКО О.П., ПОТАПОВА Л.В.
Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии №1,
г. Харьков

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕСОСТОЯВШЕГОСЯ ВЫКИДЫША

В статье изучена роль антител к ADAMTS-13 в патогенезе несостоявшегося выкидыша.

Материал и методы исследования: *Обследовано 26 (19,8%) пациенток с несостоявшимся выкидышем в анамнезе, у которых в результате традиционных и специальных клинико-лабораторных методов обследования факторов, приводящих к невынашиванию, выявлено не было. Группы контроля составили 23 небеременные женщины, у которых репродуктивный анамнез не былотягощен (II клиническая группа) и 27 здоровых первобеременных женщин в сроке беременности 6-11 недель (III клиническая группа), у которых в соматическом и гинекологическом статусе не было выявлено никаких отклонений.*

Результаты исследования и их обсуждение: *В результате проведенного исследования выявлен относительный функциональный дефицит плазменной протеиназы ADAMTS-13 за счет увеличения ее ингибитора, что может быть новым патогенетическим аспектом несостоявшегося выкидыша.*

Ключевые слова: *несостоявшийся выкидыш, металлопротеиназа, микротромбоз.*

Репродуктивное здоровье относится к приоритетным направлениям современной медицинской науки и практического здравоохранения.

Несмотря на многочисленные исследования по проблеме невынашивания беременности, частота этой патологии остается высокой, составляя 15-20%, и на сегодняшний день не имеет тенденции к снижению [1,2]. Потеря желанной беременности, независимо от ее сроков, имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Известно, что неразвивающаяся беременность относится к полиэтиологической патологии, среди причин которой выделяют генетические, гормональные, инфекционные, иммунологические факторы, антифосфолипидный синдром, интоксикации, стрессы и др. [2,3]. Однако, в последнее время все большее внимание исследователей направлено на изучение нарушений коагуляционного потенциала крови со склонностью к тромбозам, которые

могут возникать вследствие генетических дефектов системы гемостаза, а именно мутация фактора V (Лейдена), полиморфизма тромбоцитарных рецепторов, мутация протромбина G20210A, мутация метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), полиморфизма гена активатора плазминогена [3,4,5,6]. Кроме того, в последние годы активно изучают различные металлопротеиназы (ММР), которые могут так же влиять на свертывающую и противосвертывающую системы крови [7]. Так, ММР-7, ММР-9 действует на α_1 -антитромбин и плазминоген, ММР-13 является ингибитором активатора плазминогена, ММР-11 – действует на α_1 -антитромбин и стромелизин-3, ММР-12 – макрофагальная металлопротеиназа действует на фибриноген, фибрин, плазминоген, ADAMTS-13 – плазменная металлопротеиназа, способная блокировать спонтанную агрегацию тромбоцитов и препятствовать образованию микротромбов в зоне циркуляции за счет расщепления молекулы фактора Виллебранда [7].

ADAMTS-13 синтезується ендотеліальними клітками і отщепляє фрагменти от мультимерної молекули VWF (фактора Виллебранда – ФВ). Після розщеплення мультимерної молекули ФВ на мономери, останні руйнуються іншими пептидазами.

Активність ФВ тем вище, чим більше мономерів включено в його склад. При недостаточності ADAMTS-13 мультимери ФВ залишаються прикріпленими до мембран ендотеліальних кліток, а концентрація ФВ в плазмі крові залишається низькою. В свою чергу тромбоцити адгезуються на ці мультимери ФВ, прикріплених до ендотеліальної клітки, в результаті на неповрежденному судині розвивається локальний тромб. При достаточному вмісті ADAMTS-13, відбувається відщеплення фрагментів мономерів, як від трансмембранної, так і плазменної частини ФВ, здатність до адгезії тромбоцитів на цьому фоні значно зменшується, відповідно, ризик утворення мікротромбів також значно зменшується.

Відомо, що мікротромбоз в зоні імплантації може призводити до порушення живлення зародка і в подальшому – до неспроможності викидня. Все вище викладене пояснює, чому металопротеїназа ADAMTS-13 може грати важливу роль в розвитку мікротромбозів в хоріоні і спіральних артеріях матки.

ЦЕЛЬ ІСЛЕДОВАНИЯ

Ціллю нинішнього дослідження стало вивчення ролі ADAMTS-13 і її інгібіторів в патогенезі неспроможності викидня.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ІСЛЕДОВАНИЯ

Для досягнення цілі нами досліджено 131 жінку з незрозумілою вагітністю в анамнезі в віці 20-36 років. З 131 пацієнтки у 105 (80,2%) були виявлені різні фактори, які могли призвести до неспроможності викидня і ці пацієнтки були виключені з дослідження: у 23 (21,9%) – різні TORCH-інфекції, у 17 (16,2%) – аутоімунні захворювання, імунологічний конфлікт, у 13 (12,3%) – про-

явлення антифосфоліпідного синдрому, у 11 (10,5%) – інтоксикації – шкідливі звички, у 19 (18,1%) – ендокринна патологія, у 4 (3,8%) – генетичні аномалії, у 18 (17,2%) – комбінації різних факторів.

У 26 (19,8%) пацієнток з 131 дослідженої з неспроможністю викидня в анамнезі в результаті традиційних і спеціальних клініко-лабораторних методів дослідження факторів, що призводять до невиношування, виявлено не було. Ці жінки і були взяті в основну I клінічну групу дослідження, у яких було вивчено металопротеїназу ADAMTS-13, яка, як вказувалося вище, може блокувати спонтанну агрегацію тромбоцитів і перешкодити утворенню мікротромбів в зоні циркуляції, а мікротромбоз судин в зоні імплантації і може, в свою чергу, призвести до порушення інвазії і розвитку замерзлого вагітності.

Групи контролю склали 23 вагітні жінки, у яких репродуктивний анамнез не був навантажено замерзлостями вагітності (II клінічна група) і 27 первобережних жінок в терміні вагітності 6-11 тижнів (III клінічна група), у яких в соматичному і гінекологічному статусі не було виявлено жодних відхилень, що дозволило їх віднести до групи здорових первобережних.

Об активності металопротеїнази судили за наявності в плазмі крові людських аутоантител (IgG) до ADAMTS-13 в пробі цитратної крові і сироватки методом ІФА з використанням набору (TECHNOZYM ADAMTS-13 INH, ELISA) – інгібітор (антитіла до ADAMTS-13).

Необхідно зазначити, що даний метод дозволяє також диференціювати вроджену (генетично детерміновану) недостатність ADAMTS-13 і придбану, обумовлену наявністю до неї антител.

Статистична обробка виконана з використанням пакету програм BIostat. При порівнянні груп використовувався критерій Манна-Уїтні, відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И
ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В I клинической группе из 26 пациенток у 19 (73,7%) в анамнезе была одна неразвивающаяся беременность, у 5 (19,2%) - две, у 2 (7,1%) - 3 неразвивающиеся беременности. У всех пациенток неразвивающиеся беременности возникали с 5 по 11 неделю гестации. Поскольку, по данным литературы, уровень ADAMTS-13 при нормально протекающей беременности с 6 по 13 неделю не отличается от

небеременных женщин [4], мы сочли целесообразным исследовать уровень этой металлопротеиназы у небеременных женщин с наличием в анамнезе замершей беременности и у здоровых первобеременных в первом триместре беременности.

При изучении ADAMTS-13 и ее ингибиторов (антител класса IgG) в патогенезе неразвивающейся беременности нами получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1

Содержание ингибитора ADAMTS-13 у небеременных женщин с отягощенным и неотягощенным репродуктивным анамнезом и у здоровых беременных

Показатель	Клинические группы		
	I основная группа небеременных с отягощенным репродуктивным анамнезом (n=26)	II группа небеременных с неотягощенным репродуктивным анамнезом (n=23)	III группа здоровых перво-беременных (n=27)
ADAMTS-13 ингибитор IgG (ед/мл)	102,3±12,6* ^o	53,7±5,9	49,9±5,2

Примечание: * - $p < 0,05$, по сравнению с показателями II клинической группы.

o - $p < 0,05$, по сравнению с показателями III клинической группы.

Из данных таблицы видно, что концентрация ингибитора ADAMTS-13 в группе женщин, у которых в анамнезе отмечены неразвивающиеся беременности, достоверно повышена по сравнению с женщинами без отягощенного акушерского анамнеза и здоровыми беременными. Обнаруженные нами показатели со стороны маркеров состояния сосудисто-тромбоцитарного звена свидетельствуют о заинтересованности этой составляющей системы гемостаза в патогенезе неразвивающейся беременности.

Увеличение концентрации ингибитора ADAMTS-13 позволяет считать, что эти изменения приводят к появлению относительной недостаточности ADAMTS-13, что влечет за собой повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, индуцирует сладжирование крови и вносит вклад в развитие кризиса микроциркуляции при неразвивающейся беременности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, одним из механизмов, запускающих развитие гемореологических нарушений в развитии несостоявшегося выкиды-

ша, является возникновение относительного функционального дефицита плазменной протеиназы ADAMTS-13 за счет увеличения в крови аутоантител к этой протеиназе, и может быть одним из патогенетических факторов развития замершей беременности. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего исследования в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вовк И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности/ И.Б.Вовк, О.В.Трохимович, О.О.Ревенько//Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.-2013.-№3(27).-С.8-14.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности/В.М. Сидельникова.-Москва:«Медицина»,2011.-176с.
3. Макацария А.Д. Тромбофилии и синдром потери плода/А.Д.Макацария, М.Г.Гениевская// Вестник РАМН.-2001.-№1.-С.35-40.
4. Franchini M. Haemostatic and pregnancy Thromb. Haemost. 2006; 95(3); 401-413.
5. Prisko D. Cuiti G. Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy haematol. Rep. 2005; (10); 1-5.
6. Thornton P. Douglas J. Coagulation in pregnancy.

Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2010; 24 (13); 330-351.

7. Groot E, Lenting P.S, Meijers S. C. Levi Met-
al Association between thrombotic microan-
giopathy and reduced ADAMT-13 activity in
malignant hypertension. Hypertension. 2008;
51(4):862-868.

РЕЗЮМЕ

НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКИДНЯ, ЩО НЕ ВІДБУВСЯ ЩЕРБИНА М.О., ЛІПКО О.П., ПОТАПОВА Л.В.

В статті вивчена роль антитіл до ADAMTS-13
в патогенезі викидня, що не відбувся.

Матеріал і методи дослідження: Проведе-
но обстеження 26 (19,8%) пацієнток з викиднем
що не відбувся в анамнезі, у яких за допомогою
традиційних і спеціальних клініко-лабораторних
методів обстеження не було виявлено факторів,
що призводять до викидня, що не відбувся. Гру-
пу контролю склали 23 невагітні жінки, у яких
репродуктивний анамнез не був обтяжений та
27 здорових першовагітних жінок у терміні 6-11
тижнів вагітності, у яких при соматичному або
гінекологічному обстеженні не було виявлено ні-
яких відхилень.

Результати дослідження і їх обговорення:
У результаті проведеного дослідження виявлено
відносний функціональний дефіцит плазмової

протеїнази ADAMTS-13 за рахунок збільшення її
інгібітору, що може бути новим патогенетичним
аспектом викидня, що не відбувся.

Ключові слова: викидень, що не відбувся;
металопротеїназа; мікротромбоз.

SUMMARY

THE NEW DATE IN THE PATHOGENESIS OF THE MISSED ABORTION

SHCHERBYNA M.O., LIPKO O.P.,
POTAPOVA L.V.

Material and research methods. In the given
paper 26 (19,8%) patients with the missed abortion
anamnesis were examined. As a result of traditional
methods of investigations were the no factors in
these patients leading to the abortion.

23 noprregnant women without aggravated
reproductive history formed a control group.
A comparison group included 27 healthy prima
pregnant women at the term of 6-11 weeks of
pregnancy.

Research results and their discussion: As
a result of the carried out investigations relative
functional deficiency of the plasma proteinase
ADAMTS-13, as the expense of the increase of its
inhibitor, that can be a new pathogenetic aspects of
the missed abortion.

Key words: missed abortion, metalloprotein-
ase, mikrotrombosis.