

## ВЛИЯНИЕ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОД РОДОВ

Проф. А. Ю. ЩЕРБАКОВ, канд. мед. наук А. Я. БЕРДИКОВ,  
канд. мед. наук В. Ю. ЩЕРБАКОВ, канд. мед. наук Е. А. НОВИКОВА

### THE INFLUENCE OF IMMUNE PATHOLOGY ON THE COURSE OF PREGNANCY AND DELIVERY OUTCOME

A. Yu. SCHERBAKOV, A. Ya. BERDIKOV, V. Yu. SCHERBAKOV, E. A. NOVIKOVA

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Представлены современные данные литературы о развитии аутоиммунных процессов и их влиянии на течение беременности. Показана взаимосвязь между аутоиммунной патологией и невынашиванием беременности.**

*Ключевые слова: беременность, аутоиммунная патология, невынашивание, аутоантитела, тиреоглобулин, пероксидаза.*

Updated literature information about the development of autoimmune processes and their influence on the course of pregnancy are presented. Interrelation between autoimmune pathology and miscarriage is shown.

Key words: pregnancy, autoimmune pathology, miscarriage, autoantibodies, thyroglobulin, peroxidase.

Иммунологические взаимоотношения между матерью и плодом могут быть аллоиммунными и аутоиммунными. Примером аллоиммунных взаимодействий может служить гемолитическая болезнь новорожденных в связи с резус-фактором или групповой несовместимостью. При аутоиммунных процессах предметом агрессии иммунной системы становятся собственные ткани материнского организма, т. е. имеет место направленность анти-тельного ответа против собственных антигенов [1]. Основой аутоиммунных заболеваний являются повышенные аутоиммунные реакции на молекулярные компоненты собственных тканей и органов, которые выступают в роли антигенов. Эти реакции возникают из-за нарушения распознавания «своих» молекул клетками системы иммунитета.

В норме в организме в небольшом количестве имеются естественные аутоантитела (обычно IgM), которые не вызывают патологических процессов, а, возможно, стимулируют регенерацию тканей. Для аутоиммунных реакций необходимы не только увеличение их количества, но и качественные изменения, усиление антигенной специфичности, повышение avidности и др. Иммунологические состояния в виде аутоиммунного синдрома могут быть одним из проявлений иммунной недостаточности.

Развитие аутоиммунного синдрома обусловливается двумя взаимосвязанными процессами: поликлональной клеточной активацией, т. е. чрезмерной активацией иммунокомпетентных клеток, приводящей к накоплению аутореактивных клонов [2], что наблюдается на ранних стадиях болезней, и сменяющей ее позже антигенспецифической сти-

муляцией синтеза аутоантител. Последние играют роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, для которых характерна гиперпродукция аутоантител против антигенов на собственные клетки организма или внутри них. Аутоантитела вызывают повреждение и нарушение функции соответствующих органов-мишеней, поэтому своевременное их выявление может существенно помочь в диагностике и типировании различных субтипов отдельных нозологических форм. При аутоиммунных нарушениях иммунный ответ организма женщины направлен против антигенов эмбриона/плода, полученных от отца и являющихся потенциально чужеродными для организма матери [3].

Перечень аутоиммунных заболеваний у беременных женщин обширен: системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная гемолитическая анемия, полиэндокринопатии и др.

Существует много предположений относительно роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний генетической предрасположенности, иммунных aberrаций, эндокринных факторов, вирусной инфекции, лекарственных средств и др. Считают, что два выкидыша и более могут стимулировать иммунный ответ в виде продукции цитотоксических антител, перекрестно реагирующих с материнскими и фетальными антителами и способствующих гибели и отторжению плода.

К аутоиммунным нарушениям, наиболее часто встречающимся у женщин с привычным выкидышем, относят наличие в сыворотке крови анти-тиреоидных, антинуCLEARных, антифосфолипидных

аутоантител, антител к хорионическому гонадотропину. Установлено, что у 31% женщин с привычным невынашиванием вне беременности выявляются аутоантитела к тиреоглобулину и пероксидазе щитовидной железы; в этих случаях риск самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности возрастает до 20% [3]. Присутствие в крови антинуклеарных аутоантител, направленных против компонентов клеточных ядер, встречается при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, рассеянный склероз, склеродермия, полимиозит и др.). При привычном выкидыше наличие антинуклеарных антител указывает на необходимость дальнейшего обследования женщины для выявления аутоиммунного процесса и верификации диагноза.

В результате спонтанных мутаций в организме образуются особого рода белковые вещества — тиреогенные антигены, которые блокируют тиреогенную функцию щитовидной железы (ЩЖ). И если у здоровых людей чужеродные белковые молекулы (антигены) блокируются специальными ферментами, уничтожаются ими и выводятся из организма, то у предрасположенных к иммунодефициту эти ферменты, называемые защитниками, или Т-супрессорами, не справляются со своими обязанностями, в связи с чем чужеродные белки «заселяют» ЩЖ и разрушают ее или непосредственно, или путем выработки соответствующих антител. Все это приводит к хронически пониженной выработке тиреоидных гормонов ЩЖ и развитию аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

АИТ может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями и поражениями ЩЖ. Это самое распространенное заболевание в группе болезней ЩЖ. В большинстве случаев он протекает бессимптомно, при слегка увеличенных или даже нормальных размерах ЩЖ. Характерным для АИТ является наличие в сыворотке крови больных аутоантител к тиреоглобулину и пероксидазе ЩЖ. Аутоантитела к тиреоглобулину и пероксидазе относятся к иммуноглобулину G и выявляются при различных клинических состояниях: от эутиреоза до гипотиреоза и от атрофии ЩЖ до зоба огромных размеров. Титр антитиреоидных антител при АИТ зависит от активности аутоиммунного ответа и может снижаться по мере увеличения длительности заболевания. Для проявления цитотоксических свойств эти антитела должны кооперироваться с Т-лимфоцитами. Поэтому развитие АИТ можно объяснить взаимодействием гуморального и клеточного иммунитета.

Для реализации наследственной предрасположенности к развитию аутоиммунного заболевания ЩЖ необходим дополнительный фактор (вирусы, различные инфекции, лекарственные препараты и др.), которые активируют Т-хелперы, а те в свою очередь вовлекают в данную реакцию тиреоидспецифические В-лимфоциты, субпопуляции Т- и В-клеток, Т-цитотоксические лимфоциты, НК-клетки. При этом локально образующиеся цитокины и лимфокины также участвуют в процес-

сах деструкции ЩЖ. Количество НК-клеток при АИТ повышено. Медиатор НК-цитотоксичности — фактор некроза опухоли (ФНО) — высвобождается из тиреоидстимулирующих лимфоцитов при АИТ, что играет важную роль в развитии конечной его стадии — гипотиреоза. Тиреоциты, как и лимфоциты, могут продуцировать ИЛ-1 и ИЛ-6, стимулятор В-лимфоцитов. Оба цитокина, как и ИЛ-2, участвуют в патогенезе аутоиммунного процесса [4]. Образующийся в результате взаимодействия Т-лимфоцитов и НК-клеток  $\gamma$ -ИНФ способствует экспрессии генов I и II класса HLA-системы на поверхности тиреоцитов, которые, по данным [7], оказывают ингибирующее действие на аутоиммунный процесс, возможно, через повышение количества Т-супрессоров и последующее снижение активности Т-хелперов [5–7].

В литературе в последние годы широко представлены данные о связи между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (клиническими и субклиническими) и невынашиванием беременности. Известно, что у 31% женщин с невынашиванием имеются антитиреоидные антитела, а частота преждевременных родов у женщин с бессимптомными иммунными тиреоидными нарушениями составляет 16% [8].

Более высокая частота невынашивания при аутоиммунном тиреоидите является следствием активизации аутоиммунитета, а не нарушением функции ЩЖ. Установлено, что у беременных с АИТ часто снижен функциональный тиреоидный резерв, что проявляется развитием субклинического гипотиреоза на протяжении беременности у 42% женщин с аутоиммунными нарушениями.

В последнее время возрастает интерес к скрытой патологии щитовидной железы, т. е. к ее субклиническим формам — субклиническому гипотиреозу и субклиническому гипертиреозу. Субклинический гипотиреоз достаточно хорошо изучен и освещен в литературе, субклинический гипертиреоз пока остается малоизученной проблемой. Это состояние повышенной функции ЩЖ без хорошо известных клинических симптомов и признаков заболевания. На практике термин «субклинический» означает минимально выраженную форму заболевания, которая определяется в первую очередь лабораторными показателями, а не клинической картиной.

Субклинический гипертиреоз — состояние, при котором понижена концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови, в то время как уровни тиреоидных гормонов в сыворотке находятся в пределах нормы.

Развитие субклинического гипотиреоза можно предвидеть по содержанию ТТГ и титру антитиреоидных антител в I триместре. Эти маркеры позволяют выявить женщин с высоким риском невынашивания, провести мониторинг функции ЩЖ в течение беременности и назначить  $T_4$  при наличии показаний. Скрининг на тиреоидные антитела (анти-тиреоглобулиновые и антипероксидазные) следует проводить в I триместре беременности, так как на ее протяжении их уровень уменьшается на 50%.

В работе [9] предлагается использовать исследование тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) для прогноза завершения беременности при невынашивании. Доказано, что диагностическая чувствительность и прогностическая значимость исследования ТСГ в группе риска невынашивания беременности составляет 80 %.

Диагноз гипотиреоза ставится на основании снижения уровня  $FT_4$  и повышения концентрации ТТГ в сыворотке крови.

Многие авторы не разграничивают диффузно-токсический зоб (ДТЗ) и АИТ, считая, что их разные клинические проявления составляют единый спектр с нечетким переходом от одних к другим. Согласно теории Вольпе (1978), ДТЗ и АИТ — это аутоиммунные заболевания, которые развиваются в связи с имеющимися дефектами в системе «иммунологического распознавания».

При субклиническом гипертиреозе в крови больных выявляются аутоантитела к антигенам ЩЖ — рецепторам к ТТГ (АТ-рТТГ), тиреопероксидазе (АТ-ТПО), менее специфичны антитела к тиреоглобулину.

Известно, что самыми чувствительными к повышению или снижению содержания тиреоидных гормонов в организме являются сердечно-сосудистая система и ЦНС. Прежде чем ставить диагноз субклинического гипертиреоза, следует провести повторное определение уровня ТТГ через 4–5 нед.

В генезе аутоиммунной патологии много нерешенных вопросов. Но как бы то ни было, непосредственной причиной поражения тиреоидной ткани при АИТ являются цитотоксические клетки либо продуцируемые В-лимфоцитами аутоантитела.

Первичный гипотиреоз матери, как исход АИТ, оказывает неблагоприятное влияние на развитие нервной системы плода, формирование интеллекта будущего ребенка, что выдвигает эту проблему на одно из ведущих мест при изучении патогенетических механизмов невынашивания беременности.

В то время как тиреоидная патология оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, в определенных условиях (йодный дефицит), в связи с усилением тиреоидной стимуляции беременность представляет собой один из факторов, инициирующих патогенетические изменения в ЩЖ [10, 11].

Как было сказано выше, сама беременность может стать пусковым механизмом в развитии патологии ЩЖ. Ухудшение экологической обстановки, йодный дефицит в биосфере, сниженное потребление йода являются сильными факторами стимуляции ЩЖ во время беременности, поэтому ее компенсаторные возможности не в состоянии нормализовать ее функцию, и происходит срыв адаптации и развитие патологических процессов.

Необходимым условием перехода аутоиммунных процессов в патологические является дисфункция иммунной системы с чрезмерным реагированием на ауто- и перекрестнореагирующие антигены. При аутоиммунной патологии ЩЖ уве-

личивается количество IgG и IgM, В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антител к ЩЖ, что свидетельствует о напряжении гуморального иммунитета [12].

В последнее время было проведено огромное количество исследований, направленных на изучение роли йода в патогенезе аутоиммунных тиреопатий. Сейчас считается, что потребление йода в допустимых физиологических рамках не является триггером аутоиммунизации, но может модулировать активность аутоиммунных заболеваний ЩЖ у генетически чувствительных лиц [13].

Таким образом, вопрос о том, может ли йод в физиологических количествах вызывать обострение аутоиммунных процессов и нарушение функции ЩЖ остается открытым [14].

Основным фактором, необходимым для возникновения аутоиммунной патологии ЩЖ, следует считать генетически обусловленное, связанное с системой HLA, органоспецифическое нарушение функции Т-лимфоцитов-супрессоров [7].

Необходимо отметить, что иммунный ответ в организме человека имеет два пути — он может быть клеточно-обусловленным и гуморально-обусловленным. Механизмы, регулирующие клеточное и гуморальное звенья, заключаются в наличии функционально отличающихся друг от друга субпопуляций Т-хелперов: Th1 и Th2, секретирующих разные по действию цитокины. При аутоиммунной патологии ЩЖ чаще всего имеет место увеличение количества сывороточных IgG и IgM. Принципиально важными при аутоиммунной патологии ЩЖ считаются антитела к тиреоглобулину (TgAb) и антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРОAb). По данным некоторых источников, TgAb и ТРОAb, в отличие от других анти тиреоидных антител, обладают свойством связывать комплемент C5-C9. Другими словами, они непосредственно участвуют в антигензависимой клеточноопосредованной цитотоксичности. Наряду с этим в патогенезе аутоиммунной патологии ЩЖ огромная роль принадлежит цитотоксическому действию натуральных киллеров (NK). Взаимодействуя с анти тиреоидными антителами, они образуют иммунные комплексы, также обуславливающие цитотоксический эффект. Кроме того, NK-клетки и макрофаги при антигенной стимуляции также способны вырабатывать медиаторы цитотоксичности, среди которых наибольшая роль принадлежит ФНО. Другой медиатор —  $\gamma$ -интерферон — вызывает экспрессию HLA-DR на поверхности клеток ЩЖ, что дает возможность тиреоцитам напрямую представлять антиген Т-хелперам, вызывая дальнейшую их активацию [15].

Изменения в иммунной системе, происходящие во время физиологически протекающей беременности и связанные с активацией Th2 клеточного ответа иммунной системы женщины и общей иммунодепрессией организма, приводят к снижению титра анти тиреоидных антител к моменту родов приблизительно на 60 % [16]. Учитывая это, многие исследователи предлагают проводить скрининг на нали-

чие аутоиммунных нарушений ЩЖ в ранние сроки беременности (до 16 нед). Кроме того, считается, что при послеродовом тиреоидите В-лимфоциты, продуцирующие антитиреоидные антитела, скорее всего уже существовали до беременности, когда и возникло нарушение толерантности [1].

Проблеме влияния аутоиммунной патологии ЩЖ на репродуктивную и фетоплацентарную системы женщины в литературе последних лет посвящено большое количество работ [10, 17, 18]. По данным разных источников, известно, что присутствие антитиреоидных антител связано с привычным невынашиванием, и риск невынашивания у анти-ТПО-положительных женщин повышается в 2–4 раза [19, 20].

Достоверно более высокую встречаемость антитиреоидных антител у пациенток с привычным невынашиванием (36%), по сравнению с группой контроля (9%), отмечено в работе [3]. Напротив, авторы [21, 22] не обнаружили достоверных различий в выявлении антитиреоидных антител у женщин с привычным невынашиванием и в группе

контроля. Антитиреоидные антитела часто сопровождают другие аутоиммунные состояния и заболевания. По мнению некоторых авторов, наличие антитиреоидных антител свидетельствует о нарушении функции Т-клеточного звена иммунитета. Однако, несмотря на противоречивые результаты исследований, присутствие антитиреоидных антител может быть маркером аутоиммунно обусловленного выкидыша [20]. Многие авторы отмечают, что у 50% женщин с привычным невынашиванием беременности выявляется субклинический гипотиреоз, проявляющийся только во время беременности [19]. Данные мировой литературы свидетельствуют, что 5–10% новорожденных с неонатальным гипотиреозом имеют положительный титр TgAb и ТРОАб в результате пассивного транспорта этих антител от матери к плоду.

В заключение следует отметить, что наличие высоких титров антитиреоидных антител у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ даже при отсутствии нарушенной тиреоидной функции, негативно влияет на течение беременности и исход родов.

#### Литература

1. *Сухих Г. Т., Ванько Л. В.* Иммунология беременности.— М.: РАМН, 2003.— 399 с.
2. *Ternynck T., Druet P., Avrameas S.* Physiological autoimmunity // *Rev. Pract.*—1994.— Vol. 44, № 1.— P. 36–38.
3. *Gleicher N.* Autoantibodies and pregnancy loss // *Lancet.*— 1994.— Vol. 34, № 3.— P. 247–248.
4. *Emilie D., Galanoud P.* Cytokines and autoimmunity // *Rev. Pract.*— 1994.— Vol. 44, № 1.— P. 28–31.
5. *Cavallo M. G., Pozzilli P., Thorpe R.* Cytokines and autoimmunity // *Clin. Exp. Immunol.*— 1994.— Vol. 96, № 1.— P. 1–7.
6. Interleukin-10 is produced by human uterine natural killer cells but does not affect their production of interferon-gamma / P. Vigano, B. Galfuri, E. Somigliana et al. // *Mol. Hum. Reprod.*— 2001.— Vol. 7, № 10.— P. 971–973.
7. Decidual NK cells in patients with recurrent abortion / T. Yamamoto, J. Takahashi, N. Kase, H. Mori // *AJRI.*— 1998.— Vol. 40.— P. 274.
8. *Shahid R.* Pregnancy with hyperthyroidism // *J. Coll. Physicians Surg. Pract.*— 2003.— № 5.— P. 255–259.
9. Opposing actions of transforming growth factor beta and glucocorticoids in the regulation of fibronectin expression in the human placenta / S. Guller, R. Wosniak, L. Kong, C. J. Lockwood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1995.— Vol. 80.— P. 3273–3278.
10. Заболевания щитовидной железы / П. С. Ветшев, Г. А. Мельниченко, Н. С. Кузнецов и др.— М.: Мед. газета, 1996.— 159 с.
11. *Левит И. Д.* Аутоиммунный тиреоидит.— Челябинск, 1991.— 57 с.
12. Pregnancy: A clue to normal regulation of B lymphopoiesis / P. W. Kincade, K. L. Medina, G. Smithson, D. C. Scott // *Immunol. Today.*— 1994.— Vol. 15.— P. 539–544.
13. *Дашкевич В. Е., Герзанич С. Е.* Влияние йодного дефицита на плод и новорожденного // *Международ. мед. журн.*— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 56–61.
14. *Боярская О. Я.* Йододефицитные заболевания в Украине // *Doctor: Журн. для практ. врачей.*— 2003.— № 5.— С. 72–74.
15. *Pober J. S., Cotran R. S.* Cytokines and endothelial cell biology // *Physiol. Rev.*— 1990.— Vol. 70.— P. 427–451.
16. Induction and posttransplantational expression of cytokines in a first-trimester trophoblast cell line by lipopolysaccharide / D. M. Svinarich, O. M. Bitonti, R. Romero, B. Gonc // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1996.— Vol. 175, № 24.— P. 970–973.
17. *Балаболкин М. И.* Эндокринология.— М.: Медицина, 1998.— 324 с.
18. *Кандроп В. И.* Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // *Пробл. эндокринолог.*— 2002.— Т. 48, № 1.— С. 45–48.
19. *Терещенко И. В., Каюшева Н. В.* Актуальные вопросы аутоиммунного тиреоидита // *Аллергол. и иммунол.*— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 120.
20. Maternal Th-1 and Th-2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions / R. Radhupathy, M. Makhseed, F. Azizich et al. // *Cell. Immunol.*— 1999.— Vol. 196, № 2.— P. 122–130.
21. The presence of antythyroid patients with unexplained infertility and tubal obstructions / E. Geva, J. B. Lessing, L. Lemer-Gedva et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.*— 1997.— Vol. 37, № 2.— P. 184–186.
22. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancy / A. Singh, Z. N. Dantas, S. C. Stone, R. H. Asch // *Fertility and Sterility.*— 1995.— Vol. 63, № 2.— P. 277–281.

Поступила 10.01.2007