

## Spontaanabort – immunoloogilisi aspekte

Kadri Matt<sup>1</sup>, Aive Kalinina<sup>1</sup>, Olesja Vellend<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ naistekliinik, <sup>2</sup>TÜ arstiteaduskond

spontaanabort, habituaalne abort, “seletamatu põhjusega” raseduse katkemine, tsütokiinid, progesteronretseptorid, autoimmuunhaigused

**Raseduse iseeneslik katkemine on üks sagedasemaid raseduse tüsistusi, kusjuures sageli jäävad habituaalsete abortide põhjused selgusetuks. 50%-l juhtudest on habituaalsete abortide põhjus ema organismi puudulikust immuunvastusest tulenev lootemuna äratõukereaktsioon. Rasedus mõjutab autoimmuunsete haiguste kulgu. Samal ajal osa autoimmuunhaigusi suurendab raseduse katkemise tõenäosust, mille põhjuseks peetakse alanenud immuuntolerantsust. Raseduse iseenesliku katkemise võimalike immunoloogiliste mehhanismide väljaselgitamine ning adekvaatne ravi on olulised nii spontaanabordi profülaktika kui ravi aspektist.**

Spontaanabort (raseduse iseeneslik katkemine) on raseduse katkemine kuni 21. rasedusnädalani või loote kaalu korral alla 500 grammi. Habituaalset ehk harjumuslikku aborti defineeritakse, kui tegemist on kolme või enama järjestikuse raseduse katkemisega.

Erinevate autorite andmeil on kliiniliselt diagnoositud raseduste korral spontaanabortide sagedus 15–20%. “Biokeemilistest rasedustest” (kliiniliselt diagnoosimata, diagnoositud  $\beta$ -hCG seerumiväärtuste järgi) lõpeb aga 50–60% kontseptsioonidest lootemuna hukkumisega. Seega tuleb spontaanaborti käsitleda kui üht sagedasemat raseduse tüsistust (1–4).

Raseduse kestuse järgi käsitletakse varase abordina raseduse katkemist kuni 16. nädalani. Spontaanabortide sagedus ongi suurim 6.–12. rasedusnädalal (60–70%). Raseduse iseenesliku katkemise tõenäosus väheneb raseduse hilisemas staadiumis ja on pärast 14. nädalat 3% piires. Situatsiooni, kus loode hakkab, kuid aborteerumist ei järgne ja lootemuna peetub emakas, käsitletakse kui peetunud rasedust (*missed abortion*). 50–60%-l juhtudest on raseduse katkemine seletatav loote kromosoomianomaalia, infektsiooni, ema endokriin- või autoimmuunhaigusega. Spontaanabordi risk suureneb pärast 35. eluaastat, samuti naistel, kellel on anamneesis surnultsünde, enneaegseid sünnitusi, rasket preeklampsiat ja trombemboolilisi haigusi (3–5).

Tähelepanu väärrib asjaolu, et 40–50%-l juhtudest jäävad habituaalsete abortide põhjused selgusetuks, tegemist on nn seletamatute põhjuste või tundmatu genesiga abortidega. Habituaalne abort on oluline näitaja naiseviljatuse aspektist, viidates reproduktiivse funktsiooni tõsisele häirele. Konkreetse patsiendi seisukohast põhjustab korduv raseduse katkemine, sellega seotud emotsionaalne ja füüsiline trauma frustratsiooni või isegi raskeid psüühikahäireid (6, 7). Raseduse katkemise põhjuste diagnostika täiustamine koos adekvaatse ravitaktika rakendamisega võimaldaks sageli järgmise raseduse edukalt lõpuni kanda.

Tundmatu genesiga infertiilsuse ja habituaalsete abortide korral peetakse oluliseks patoloogilisi muutusi ema organismi immuunvastuses. Sellised muutused põhjustavadki embrüo hülgamise. Patoloogiline immuunvastus väljendub eeskätt anormalses lokaalses humoraalses ja rakulises immiteedis. Autoimmuunhaiguste ja -fenomenide korral osutuvad kehaomased antigeenid võõraks, tulemuseks on autoantikehade teke koos järgneva antigeen-antikeha reaktsiooni ja koekahjustusega (8, 9).

Rasedust käsitletakse kui immunoloogilist imet või paradoksi. Muutused toimuvad nii organismi üldises kui lokaalses immuunsuses. Lootemuna (feto-platsentaarne üksus) on hemiallogeenne allograft, seepärast tagab raseduse eduka kulu vaid ema

immuunsüsteemi adekvaatne ümberkõlastus (10). Implantatsioon on kompleksne protsess, mille käigus trofoblastiga ümbritsetud blastotsüst tungib endomeetriumi (11). Vastusena tekib endomeetriumis domineerivalt immunoloogilist laadi äratõukereaktsioon, mis on sarnane reaktsiooniga võõrkeha või transplantaadi korral. Sarnaselt vähi või põletikuga vabanevad implantatsiooni kohal ja selle ümber bioloogiliselt aktiivsed molekulid, sealhulgas tsütokiinid – rakkudevahelised signaalmediaatorid, mis aktiveerivad immuunsüsteemi (5, 9, 12).

Arvukad uuringud viitavad tüüpiliste muutustele trofoblasti, koorioni ja detsiidua immuunrakkudes, samuti perifeerses veres, tõestamaks ema T-helper-2 (Th-2) tüüpi tsütokiinide domineerimist raseduse ajal. Informatsioon tsütokiinidest on kohati vastuoluline, kuid on teada, et kõik implantatsiooniga seotud rakud ja koed (ootsüüt, embrüo, trofoblast, endomeetrium) võivad produtseerida erinevaid tsütokiine: interferoone, interleukiine, lümfokiine, monokiine, kemokiine (11).

Nagu eespool toodud, vahendavad raseduse säilimist Th-2-tüüpi tsütokiinid, raseduse katkemine on aga seotud Th-1-tüüpi tsütokiinide arvu ja aktiivsuse kasvuga (5–7, 9). Normaalse raseduse korral puuduvad preimplantatsiooni-endomeetriumis IL-12, IFN- $\gamma$  ja IL-2. Endomeetriumis olev IL-4 põhjustab Th-0 diferentseerumise Th-2-ks. Viimane aitab IL-6 ja IL-10 kaudu kaasa raseduse säilimisele (9, 11).

Raseda lümfotsüütidel on progesteron- (PR)-retseptorid, viimaste arv suureneb raseduse kasvades. Progesterooni immunoloogilist toimet vahendavad PIBF (*progesterone induced blocking factor*) ja tsütokiinid. PIBF indutseerib Th-2-tüüpi tsütokiinide (IL-3, IL-4, IL-10) ning pärsib tsütotoksiliste tsütokiinide (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) produktsiooni. Tema "anti-aborttiivne" toime *in vivo* manifesteerub NK (*natural killer*) rakkude tsütotoksilise aktiivsuse blokeerimisega (9).

Raseduse korduva katkemise korral on kuni 30%-l juhtudest tegemist loote varase hukkumisega kohe

pärast kontseptsiooni. Sellistel juhtudel täheldatakse Th-1-tüüpi rakkude poolt implantaadi suhtes tsütotoksilise äratõukereaktsiooni tekkimist ning endomeetriumis veel IL-12 esinemist, mis omakorda stimuleerib Th-0-rakkude diferentseerumist Th-1-ks. Progesteron inhibeerib *in vitro* embrüotoksiliste Th-1-tsütokiinide (IL-1, TNF- $\alpha$ ) produktsiooni habituaalsete abortide korral naistel (9, 10).

Progesteronretseptorite arvu ja tundlikkuse muutusi, nende seondumist konkureerivate prostegiinide, kortisooli, enkefaliinide või CRHga seostatakse nii normaalse ajalise sünnituse vallandumise kui ka raseduse enneaegse lõppega. Kliinilisse praktikasse on juurdunud raseduse medikamentoosse katkestamise meetod PR-retseptorite antagonistidega nagu RU 486 jt (14). Viimane asjaolu kinnitab progesterooni osa raseduse edukas kulus ning progesterooni kasutamise otstarbekust raseduse katkemise ohu korral.

Üldtuntud on soolised erinevused naiste ja meeste immuutolerantsuses ning -reaktsioonides. Naistel esineb erinevaid autoimmuunhaigusi 3 kuni 40 korda sagedamini kui meestel (5–7, 10). Raseduse ajal esineb universaalne immuunsupressioon, mis teeb raseda organismi vastuvõtlikuks mitme haigustekitaja suhtes. Samuti on teada osa autoimmuunhaiguste oluliselt raskem kulgu raseduse ajal. Viimast seostatakse eeskätt muutustega Th-2/Th-1 tüüpi tsütokiinide suhtes. Ema immuunsüsteem muutub dünaamiliselt raseduse ajal. Raseduse immunoloogilised mõjud taanduvad umbes aasta jooksul pärast sünnitust. Selle asjaoluga põhjendatakse võimalikku autoimmuunhaiguste ägenemist veel ka pärast sünnitust (5, 10, 12–14).

Nii nagu rasedus mõjutab autoimmuunhaiguste kulgu, nii mõjutavad ka autoimmuunhaigused raseduse lõpet (5, 10–12, 14). Klassikaliseks näiteks peetakse süsteemset erütematoosset luupust, mille puhul kasvab spontaanabordi, enneaegse sünnituse, surnultsünni risk. Raseduse tüsistusi vallandavaks põhjuseks peetakse ca 1/4-l juhtudest antifosfolipiid-antikehade (AFL) olemasolu.

Viimasel ajal käsitletakse nn antifosfolipiidsündroomi (AFS) iseseisva haigusena, mida iseloomustab AFL esinemine, autoimmuunne trombotsütopeenia ning venoosete ja arteriaalsete trombid moodustumine trofoblastis ning platsentas. AFS võib viia raseduse katkemise või loote hukkumiseni. Kirjanduse andmeil esineb tõestusi selle kohta, et *in vitro* AFL inhibeerivad trofoblastide rakkude paljunemist, põhjustades nii platsentatsiooni häiret, raseduse katkemist, platsentaarset puudulikkust ja enneaegset sünnitust (10–13). Kombineeritud ravi aspiriini ja hepariiniga võib vähendada raseduse katkemise sagedust AFL korral kuni 54% (12).

Reumatoidartriidi (RA) korral võib rasedus oluliselt "parandada" haiguse kulgu, vaid ¼-l jääb RA aktiivsesse faasi. Haiguse taasägenemine on aga pärast sünnitust tõenäoline. Reumatoidartriidi mõju rasedusele ei ole enamasti oluline. Andmed raseduse iseenesliku katkemise, preeklampsia ja enneaegse sünnituse kohta RAd põdevatel rasedatel on vasturääkivad (5–7, 10, 12).

Kilpnäärme autoimmuunsed haigused – Hashimoto türeoidiit ja Graves'i tõbi – vajavad

enamasti ravi jätkamist raseduse ajal; haiguste ägenemise oht on sünnitusjärgsel perioodil. Kuna nimetatud haiguste korral anti-TPO-Ab (türoksiinperoksüdaasi-vastased antikehad) ja türeoglobuliinivastased antikehad (anti-TG Ab) läbivad platsenta, võivad nad kahjustada loote kilpnääret, põhjustada loote väärarendeid või surma (15, 16).

Väga oluline on 1) välja selgitada ema võimalikud autoimmuunhaigused juba enne planeeritavat rasedust, et ajastada sobiv kontseptsiooniperiood; 2) kavandada raseduse juhtimise taktika; 3) otsustada, kas on vaja jätkata põhihaiguse ravi ning 4) võtta kasutusele meetmed, et vältida spontaanaborti või nurisünnitust.

Raseduse eduka kulu immunoloogilistest aspektidest lähtudes on "tundmatu geneesiga" habituaalsete abortide ja infertiilsuse korral anamneesis näidustatud järgmise raseduse ajal ravi progesterooniga alates kontseptsioonist vähemalt 8–10 esimese rasedusnädala jooksul. Autoimmuunsündroomide ja -haiguste korral aitab rasedust säilitada täiendav ravi aspiriini, prednisolooni ja hepariiniga väikestes annustes.

## Kirjandus

- Berry CW, Brambati B, Eskes TK, et al. The Euro-team early pregnancy protocol for recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995;10:1516–20.
- Cook C, Pridham D. Recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:357–66.
- Daya S. Issues in the etiology of recurrent spontaneous abortion. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:253–9.
- Fedele L, Bianchi S. Habitual abortion: endocrinological aspects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:351–6.
- Petri M. Managing systemic lupus erythematosus in young women. *Womens Health in Primary Care* 1998;9:765–70.
- Lahita RG. Autoimmunity and womens health: is the female immune system different? *Womens Health in Primary Care* 2001;4:165–9.
- Corwin EJ. Understanding cytokines. Part I: Physiology and mechanism of action. *Biol Res Nurs* 2000;2:30–40.
- Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. *J Reprod Immunol* 1997;33(3):239–56.
- Szekeres-Bartho J. Progesteron-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects: the role of progesterone induced blocking factor. Symposium "The maintenance of a successful pregnancy". Hungary; 2001.
- Palmer GW, Claman HN. Pregnancy and immunology: selected aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:350–9.
- Rice A, Chard T. Cytokines in implantation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:287–96.
- Empson M, Lassere M, Graig JG, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
- Iwatani Y, Watanabe M. The maternal immune system in health and disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:453–8.
- Challis JRG, Matthews G, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000;21:514–50.

15. Frantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. Clin Chem 1999;45:2250-8.

16. ACOG Practice Bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:387-96.

## Summary

### Spontaneous abortion – immunological aspects

Spontaneous abortion is the loss of a fetus during pregnancy due to natural causes. Among known pregnancies, the rate of spontaneous abortions is approximately 15-20%, spontaneous abortion usually occurs between the 7th and 12th weeks of pregnancy.

The cause of most spontaneous abortions is fetal death due to genetic abnormalities. Other possible causes for spontaneous abortions include infection, endocrine factors, immune responses and serious maternal systemic diseases.

It is estimated that up to 50% of all fertilized eggs die and are lost (aborted) spontaneously, usually before the woman knows she is pregnant. A large body of recently published data strongly suggests that a breakdown in immunological maternal-fetal interactions may lead to occasional or recurrent fetal loss. Immunoregulation factors involving blocking of antibodies, immunological cells, hormones, structural proteins and cytokines constitute the pregnancy-sustaining network.

Kadri.Matt@kliinikum.ee