

## НЕСОСТОЯВШИЙСЯ АБОРТ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В настоящее время рост репродуктивных потерь представляет собой тревожную ситуацию [6]. Весомую долю в структуре указанной патологии составляет несостоявшийся аборт. Так среди самопроизвольных выкидышей его удельный вес достигает 40%, а на ранних сроках гестации – до 45 – 86,6% [9,10,11]. По данным Уфимского филиала ФОМС за период 2000-2002 гг. отмечалась тенденция к увеличению числа случаев несостоявшегося аборта на 21,5% ежегодно преимущественно за счет роста указанной патологии в I триместре гестации [15]. Все это диктует необходимость изучения причин данной патологии беременности и изменений, происходящих в организме женщины при этом.

В качестве этиологических факторов неразвивающейся беременности рассматриваются генетические, эндокринные, иммунные нарушения, инфекция, патология системы гемостаза, анатомические факторы. В то же время часто причина остается неустановленной [10].

В настоящее время установлено, что для нормального течения процессов имплантации, роста и развития эмбриона необходимо состояние локальной иммуносупрессии, которая обеспечивается разнообразными, в частности гормонозависимыми механизмами [3, 5]. Кроме того, определенные иммунологические изменения возникают и на системном уровне. Так установлено, что при нормально развивающейся беременности преобладают «регуляторные» цитокины. При этом они выделяются фетоплацентарным комплексом на протяжении всех трех триместров гестации. Полагают, что Th2 цитокины блокируют реакции клеточного иммунитета, способствуя развитию и инвазии трофобласта, а также стимулируя продукцию хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов [12, 17].

Показано, что концентрации провоспалительных цитокинов значительно повышаются уже в I триместре физиологической беременности. Однако при несостоявшемся аборте содержание последних увеличивается в еще большей степени [14, 16].

**Целью** нашего исследования явилось определение сывороточных концентраций некото-

рых цитокинов в динамике, выявление взаимосвязей между уровнями цитокинов и клинико-лабораторными особенностями, а также абортивным материалом у женщин с несостоявшимся выкидышем.

### Материалы и методы

На базе ГКБ №21 г.Уфы была обследована 31 пациентка с диагнозом несостоявшегося в I триместре выкидыша. Проводился тщательный сбор анамнеза больных, общие анализы периферической крови, с помощью иммуноферментного анализа оценивали уровни IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , G-CSF в сыворотке крови при поступлении в стационар, после выскабливания полости матки в течение первого часа и на 3 сутки после прерывания беременности. С помощью световой микроскопии определяли тип биоценоза влагалища. В 20 полях зрения количественно оценивали особенности строения эндометрия, межворсинчатого пространства и ворсин хориона. Статистическую обработку материала проводили с использованием методов вариационной статистики.

### Результаты и обсуждение

Изучение анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических данных и патоморфологических особенностей абортивного материала выявило различия этих аспектов у пациенток с несостоявшимся абортом. С помощью статистического анализа полученных результатов были выделены 5 патогенетических групп:

1. Пациентки с неотягощенным гинекологическим анамнезом.
2. Пациентки с отягощенным гинекологическим анамнезом.
3. Пациентки с несостоявшимся абортом в анамнезе.
4. Пациентки с гипофункцией желтого тела.
5. Пациентки, перенесшие медицинские и инфицированные аборты, венерические и паравенерические инфекции.

Для пациенток с несостоявшимся абортом с неотягощенным гинекологическим анамнезом был характерен острый воспалительный про-

цесс непосредственно в ворсинах хориона и межворсинчатом пространстве у пациенток этой группы. Наблюдающиеся большие размеры ворсин и большое количество клеток трофобласта на них свидетельствовали о нарушении процессов дифференцировки ворсин. Особенностью строения эндометрия было увеличение числа низкодифференцированных веретенообразных децидуальных клеток.

В периферической крови у пациенток с острым воспалением ворсин определялось увеличенное относительное количество моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов, в отличие от женщин других групп, что свидетельствует о влиянии несостоявшегося аборта на состояние всего организма в целом, что также подтверждалось увеличением уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , G-CSF в сыворотке крови.

Полученные нами прямые достоверные корреляционные связи сывороточных уровней IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  с числом клеток цитотрофобласта ( $r=0,8$ ,  $r=0,8$ ) подтвердили данные литературы о негативном влиянии избыточного количества провоспалительных цитокинов на формирование и инвазию трофобласта [7,12,18]. Кроме того, выявленная обратная связь уровнем IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  со степенью зрелости децидуальных клеток ( $r=-0,9$ ,  $r=-0,9$ ), в известной степени объясняет преобладание в эндометрии низкодифференцированных децидуальных клеток и служит еще одним доказательством способности IL-1 $\beta$  модулировать процессы децидуализации стромы эндометрия [13].

Клинически у пациенток с неотягощенным гинекологическим анамнезом чаще наблюдались кровянистые выделения из половых путей. Несмотря на неотягощенный гинекологический анамнез, у пациенток этой группы была достоверно выше суммарная частота экстрагенитальной патологии.

После прерывания беременности в течение первого часа в сыворотке крови у пациенток с острым воспалением ворсин отмечались повышенные концентрации IL-1 $\beta$ , G-CSF, а на 3 сутки происходило снижение уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, однако показатели IL-2, IL-6 повышались и прямо коррелировали с количеством низкодифференцированных веретенообразных децидуальных клеток ( $r=0,9$ ,  $r=0,9$ ), что, возможно, свидетельствовало о развитии поздней фазы воспаления [1].

Таким образом, для пациенток с неотягощенным гинекологическим и отягощенным экстра-

генитальным анамнезом характерно развитие острого воспалительного процесса в ворсинах хориона, межворсинчатом пространстве, нарушение дифференцировки децидуальных клеток, системная воспалительная реакция организма.

Для пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом (патология шейки матки, воспалительные и гормонозависимые заболевания гениталий, эктопическая беременность) было характерно наличие хронического эндометрита, поскольку в эндометрии нами были обнаружены доказательства тромбозов и продуктивного васкулита. Вместе с тем было показано уменьшение относительной площади желез эндометрия, что указывает на значимость для женщин этой группы эндометриальных причин несостоявшегося аборта, а это, согласно литературным данным, нарушает выработку эндометриальных белков, необходимых для развития эмбриона и плаценты [11], и расстраивает процесс децидуализации, о чем свидетельствует выявленное нами снижение степени зрелости децидуальных клеток.

Интересным представляется и то, что в указанной группе в ворсинах хориона и межворсинчатом пространстве изменения отсутствовали. Более того, происходила даже дифференцировка ворсин, о чем свидетельствовало уменьшение площади последних, уменьшение количества клеток цито- и синцитиотрофобласта на поверхности каждой из ворсин.

В периферической крови повышались СОЭ и относительное количество лимфоцитов. Фактор хронического эндометрита был сопряжен, по нашим данным, с уменьшением относительного числа моноцитов периферической крови. Уменьшение количества моноцитов, по нашему мнению, могло быть связано с переходом их в ткани и превращением в макрофаги. В пользу этого свидетельствуют литературные данные, поскольку при невынашивании беременности отмечено увеличение количества макрофагов в децидуальной оболочке [3].

Клинически указанное у пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом сопровождалось снижением вероятности кровянистых выделений, а в анамнезе для них наиболее характерными для них были случаи самопроизвольных абортов.

Таким образом, для данной группы пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом было характерно наличие хронического воспалительного процесса в эндометрии. Для них

не были характерны высокие уровни исследованных нами цитокинов до прерывания беременности. В течение первого часа после аборта отмечалось увеличение IL-4 в сыворотке крови. На 3 сутки наблюдались более резкие сдвиги в сторону повышения концентрации IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ .

Особенностью пациенток, уже имевших в прошлом несостоявшийся выкидыш, являлось наличие склеротического изменения ворсин хориона, что, возможно, приводило к нарушению питания эмбриона и к его последующей гибели. Для этой группы не было характерно увеличение уровней цитокинов до и после прерывания беременности в течение первого часа. Однако на 3 сутки наблюдалось повышение уровня IL-2.

Следующую группу составили беременные с несостоявшимся абортom, общим для которых по совокупности полученных клинико-лабораторных данных могла явиться гипофункция желтого тела, которая, по нашим данным, сопровождалась снижением васкуляризации ворсин и увеличением в них количества фибробластов. Согласно же данным литературы уменьшению васкуляризации ворсин хориона способствует преимущественно гипострогенемия [17]. В свою очередь недостаточная васкуляризация ворсин могла приводить к пониженной концентрации кислорода и являлась хорошим условием активации фибробластов, активации синтеза коллагеновых, эластиновых белков и протеогликанов, являющихся основными компонентами соединительной ткани [2].

Морфологически эндометрий у пациенток с гипофункцией желтого тела характеризовался уменьшением относительных площадей сосудов и увеличением площади стромы за счет малых и больших децидуальных клеток, увеличением количества лимфоцитов на фоне нормальной численности лейкоцитов.

Сделанные выводы были подтверждены и результатами ряда ранее проведенных исследований. В частности увеличение количества лимфоцитов по литературным данным косвенно свидетельствует о гипофункции желтого тела. Предполагают, что это обусловлено ослаблением иммуносупрессивного эффекта стероидных гормонов при гипофункции [8]. В пользу этого свидетельствуют и изменения на системном уровне: исходно высокие показатели IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  и низкие уровни IL-4.

Для пациенток с гипофункцией желтого тела было характерно отсутствие или небольшое количество беременностей в прошлом, от-

сутствие или небольшое число случаев венерических или паравенерических инфекций.

После прерывания беременности уже в течение первого часа у пациенток с гипофункцией желтого тела наблюдалось снижение IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Показанное в ряде случаев повышение уровня других цитокинов в сыворотке крови во всех трех порциях исследования не носило статистически достоверно различающегося характера.

Таким образом, для пациенток с несостоявшимся абортom, имеющих признаки гипофункции желтого тела, было характерно снижение васкуляризации ворсин хориона и эндометрия, увеличение количества лимфоцитов в строме эндометрия. Исходно повышенные уровни провоспалительных цитокинов возможно связаны с отсутствием супрессивного действия пониженных уровней эстрадиола и прогестерона [19].

Следующую статистически достоверно различающуюся группу по совокупности выявленных признаков составили пациентки, перенесшие медицинские и инфицированные аборты, венерические и паравенерические инфекций, для которых было характерно наличие острого воспалительного процесса в эндометрии. Для эндометрия, по нашим данным, было характерно расширение сосудов и увеличение количества лейкоцитов. На этом фоне отмечалось уменьшение площади стромы ввиду уменьшения общего количества децидуальных клеток, что в целом могло говорить о нарушении процессов децидуализации.

В межворсинчатом пространстве изменения не выявлялись. Однако непосредственно в ворсинах хориона наблюдалось существенное увеличение количества фибриноида.

Острый воспалительный процесс у пациенток этой группы сопровождался увеличением количества лейкоцитов во влагалищном содержимом и лейкоцитозом, подтвержденным результатами исследования периферической крови.

В основе острого воспаления эндометрия у пациенток этой группы могли лежать выявленные нами у них в анамнезе инструментальные вмешательства в полость матки (медицинские аборты, инфицированные аборты), венерические и паравенерические инфекции, которые считаются факторами риска развития хронического эндометрита [7,12]. Поэтому у пациенток с острым воспалительным процессом мог иметь место хронический эндометрит. А на момент беременности у женщин этой группы, скорее

всего, наблюдалось обострение хронического эндометрита. В пользу этого свидетельствует исходный уровень сывороточных цитокинов, наблюдавшийся в этой группе до прерывания беременности. Так было показано увеличение концентраций IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , G-CSF. Повышение же IL-2, IL-4, G-CSF может свидетельствовать о поздней фазе воспаления, а повышение TNF- $\alpha$  – о наличии острого воспалительного процесса и укладывается в клинику обострения хронического эндометрита [1,4].

В течение первого часа после прерывания беременности у таких больных уровни IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  сохранялись повышенными, кроме того, обнаруживалось повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6. На 3 сутки в данной группе пациенток

наблюдались более высокие значения IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  в сравнении с пациентками других групп, что свидетельствует, по нашему мнению, о продолжающемся остром воспалительном процессе в эндометрии.

Таким образом, у пациенток с несостоявшимся абортom выявились существенные различия в течении патологического процесса. В качестве достоверных критериев этих различий могут выступать изменения цитокинового профиля, определение которого до, после, в течение первого часа и на 3 сутки после аборта позволяет прогнозировать вариант течения неразвивающейся беременности, возможные осложнения и служит базой для своевременного и адекватного проведения корригирующей терапии.

#### Список использованной литературы:

1. Абаджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В. и др. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой. Цитокины и воспаление 2002; 1(3): 9-14.
2. Акмаев И.Г., Афанасьев Ю.И., Бобова Л.П. и др. Руководство по гистологии. В 2 т. Т. 1. СПб: СпецЛит, 2001, 495 с.
3. Бондаренко Г.И., Чернышов В.П., Задорожная Т.Д. Мононуклеарные клетки и специфические белки в тканях фетоплацентарного комплекса при физиологическом течении беременности и невынашивании. Врачебное дело 1997; (6): 88-91.
4. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Дегтярева М.В. Цитокины и преждевременные роды. Педиатрия 2001; (4): 72-7.
5. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987, 304.
6. Каткова И.П. Репродуктивное здоровье россиянок. Народонаселение 2002; 4(18): 27-42.
7. Мещерякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А. и др. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции. Акушерство и гинекология 2001; (3): 22-4.
8. Овсянникова Т.В., Сидорова И.С., Данилова О.С. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности. Гинекология 2004; 6(2): 73-6.
9. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Золотухин Т.В. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога 2003; (2): 40-4.
10. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. Акушерство и гинекология 2001; (1): 19-23.
11. Серова О.Ф., Милованов А.П., Липовенко Л.Н. и др. Роль эндометриальных факторов в генезе неразвивающейся беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2004; 3(1): 16-19.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002, 58-70, 108.
13. Скуинь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод». Новости прикладной иммунологии и аллергологии 2003; (7): 1-3.
14. Тетраушвили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000, 81.
15. Фролов А.Л., Харисова Е.Л., Гараева Л.Н. и др. Проблема неразвивающейся беременности по данным Уфимского филиала РФОМС. Десять лет обязательному медицинскому страхованию в РБ: сборник статей. Уфа, 2003, 139-140.
16. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Изменение цитокинового профиля в динамике физиологически протекающей беременности. Мать и дитя: матер. VI Рос. форума. М., 2004, 262-3.
17. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003, 226 с.
18. Hahn-Zoric M., Hagberg H., Kjellmer I. et al. Aberrations in placental cytokine mRNA related to intrauterine growth retardation. Pediatr. Res. 2002; 51(2): 201-6.
19. Wilks J. Pills influence on implantation. Ethics and Medicine 2000; 1(16): 15-22.