

**Н.М. Мамедалиева, А.М. Курманова, Г.Н. Мошкалова, В. Ким**  
*Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова*  
*Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Алматы*

### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

*У пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе с гиперпластическими процессами в эндометрии наблюдается снижение CD8+ лимфоцитов и изменение в соотношении натуральных киллеров, выражающийся в снижении индексов CD56+/CD16+ и CD8+/CD16+, при этом при гипопластических процессах эндометрия снижение уровня CD8+ лимфоцитов более выраженное, а соотношение натуральных киллеров не изменено.*

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, индекс CD56+/CD16+ и CD8+/CD16+

Невынашивание беременности - одно из основных видов акушерской патологии, частота которой составляет 15-20% от всех желанных беременностей [1]. Этиология невынашивания беременности чрезвычайно разнообразна. Это диктует рассматривать данную проблему в контексте генетических, эндокринных, иммунологических факторов [2].

Важная роль в патогенезе прерывания беременности отводится иммунным механизмам. Более того, на выраженность цитотоксических реакций в эндометрии оказывают влияние ряд факторов. Так, многие исследователи рассматривают невынашивание беременности с позиции дисфункции эндометрия, которая выражается в виде нарушения секреторной трансформации эндометрия, что связано с синдромом лютеиновой недостаточности, наличием миомы матки, эндометриоза или хронического эндометрита. С невынашиванием беременности связаны различные эндокринные дисфункции, такие как НЛФ (недостаточность лютеиновой фазы), гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия, тиреоидная дисфункция, диабет, а также наличие тромбофилии различного генеза и аномалий кариотипа [3-5].

**Цель исследования** – изучение клинико-иммунологических особенностей данных у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 50 женщин, обратившихся в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии г. Алматы. Контрольную группу составили 20 пациенток с нормальной менструальной функцией и без репродуктивных потерь. Все пациентки были разделены на 2 группы наблюдения: 1-ю группу (основную) составили 30 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, 2-ю группу (контрольную) - 20 пациенток с нормальной менструальной функцией и без репродуктивных потерь. На каждую женщину составлялась индивидуальная карта наблюдения, включающая результаты обследования с изучением жалоб, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, данных общего и гинекологического статуса, общепринятые лабораторные, а также специальные методы исследования по показаниям: УЗИ органов малого таза, определение уровня гормонов в крови, ИФА на инфекции, определение волчаночного коагулянта и анти-ХГЧ в крови, консультация генетика и кариотипирование. Эндоскопическое исследование полости матки проведено у 20 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе. Использовали гистероскоп фирмы Karl Storz (Германия). При гистероскопии обращали внимание на форму полости матки, цвет, рельеф, толщину, характер складчатости, выраженность сосудистого рисунка, наличие полипов, синехий и других патологических процессов.

Материалом для иммунологического исследования служили биоптаты маточного эндометрия, полученные при пайпель-биопсии с помощью катетера Гольдштейна. Выделение иммунокомпетентных клеток из ткани эндометрия проводили безферментативным способом. Фрагменты эндометрия помещали в контейнер «Medicon» (Becton Dickenson/США), добавляли фосфатный буфер и измельчали в гомогенизаторе «Medimachine» (Becton Dickenson/США) в течение нескольких минут. Полученную клеточную суспензию центрифугировали 30 мин в градиенте плотности фиколл-верографин (d=1,078). Определяли содержание цитотоксических лимфоцитов CD8+, CD16+, CD56+ и соотношение между CD56+ и CD16+ клетками, CD8+ и CD16+ клетками.

**Результаты исследования.** Средний возраст женщин 1 группы составил 31,8±2,4 лет (от 23 до 52 лет), 2 группы - 28,6±2,6 лет (от 21 до 44 лет), то есть группы были сопоставимы по возрасту. Распределение по возрасту выглядело следующим образом (рисунок 1). В 1-й группе - в возрасте 21-25 лет было 6 (20%), 26-30 лет - 6 (20%), 31-35 лет - 10 (33,3%), 36-40 лет - 8 (26,7%), в возрасте 41 год старше было 1 (3,3%). Во 2-й группе в возрасте 21-25 лет было 7 (35%), 26-30 лет - 5 (25%), 31-35 лет - 4 (20%), 36-40 лет - 4 (20%).

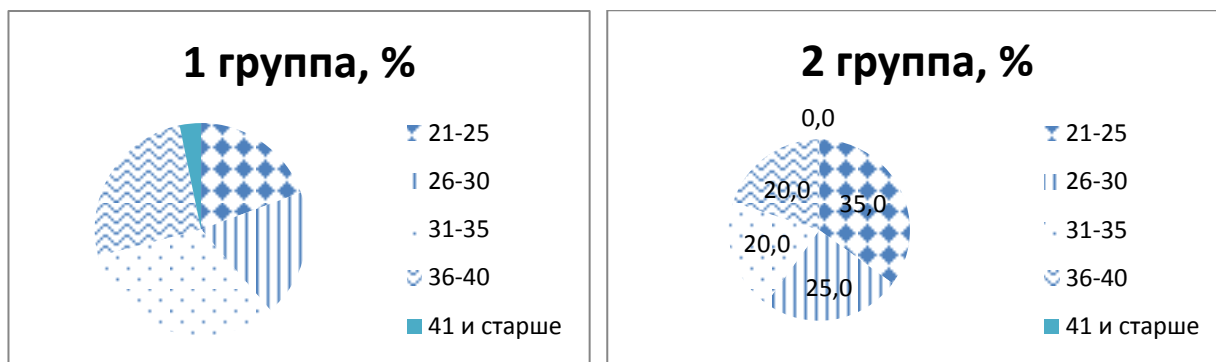


Рисунок 1 – Распределение пациенток по возрасту

При изучении социального статуса женщин были выявлены следующие особенности. В обеих группах преобладали жительницы города: 24 (80%) в 1 группе и 12 (60%) - во 2 группе. Большая часть 1 группы была представлена домохозяйками (16 пациенток – 53,3%, тогда как работающих - 13 – 43,3%, 1 студентка – 3,2%), во второй группе преобладали работающие женщины – 12 (60%), домохозяйек было 8 (40%) (рисунок 2).

Таким образом, в группе пациенток с невынашиванием преобладали жительницы города (80%), большая часть которых была представлена домохозяйками.

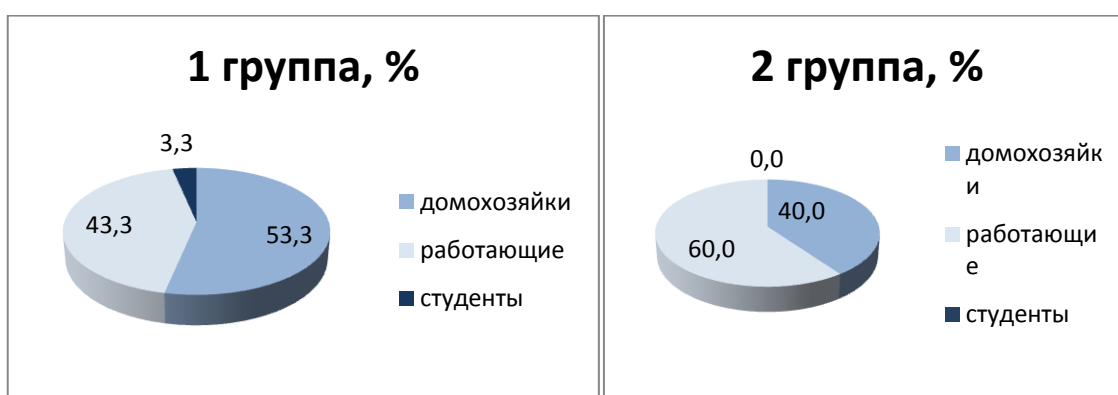


Рисунок 2 – Распределение по социальному статусу, %

В структуре экстрагенитальной патологии (рисунок 3) в 1 группе преобладали заболевания ЖКТ (хронический гастрит - 7 случаев 23,3%), хронический пиелонефрит – 3 случая (10%), заболевания дыхательных путей (хронический бронхит, тонзиллит - 4 (13,3%) и 4 случая хронической анемии (13,3%). Во 2 группе заболевания желудка встретились в 1 случае – 5%, хронический пиелонефрит в 1 случае (5%) и анемия в 1 случае (5%).

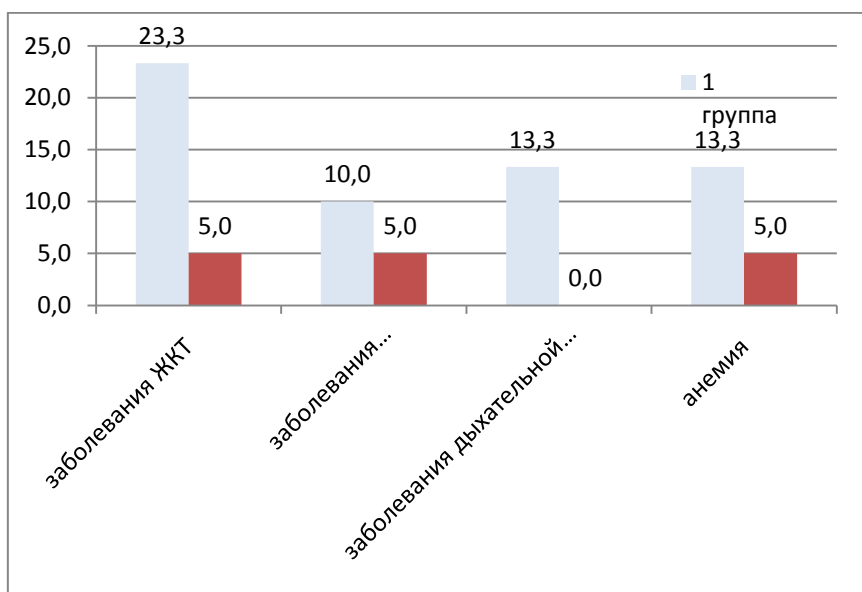


Рисунок 3 – Структура экстрагенитальной патологии, %

Характеристика менструальной функции показала, что средний возраст наступления менархе в 1 группе был 14,2 ±1,6 лет и во 2 группе 12,7 ±1,4 года. Нарушение менструального цикла (нерегулярный менструальный цикл) наблюдалось в основном в 1 группе (9 женщин – 30%).

При анализе репродуктивной функции было выявлено следующее. Все пациентки 1-й группы имели в анамнезе один и более эпизода потери беременности. Существенное влияние на репродуктивную функцию оказывают паритет беременностей и родов у женщины, а также их исход. При анализе паритета беременностей и родов у женщин нами было отмечено, что большинство (53,3%) пациенток основной группы имели в анамнезе 2-3 беременности, у 26,7% - 4-5 и 3,3% - 8 беременностей, при этом исходами беременностей были самопроизвольные выкидыши у 23,3%, неразвивающиеся беременности у 43,3% и сочетание выкидыша и неразвивающейся беременности - у 26,7%. Невынашивание беременности наблюдалось у всех пациенток 1 группы, причем привычным невынашиванием страдали 13 женщин (43,3%). Преждевременные роды встречались в 5 (18,5%) случаях у пациенток 1 группы, причем в анамнезе 1 пациентки преждевременные роды закончились рождением ребенка с множественными ВПР (имела место антенатальная гибель плода), у двух пациенток были неоднократные преждевременные роды с антенатальной и ранней неонатальной гибелью плода.

Во второй группе 1 беременность была отмечена у 7 пациенток (35%), 2-3 беременности - у 12 пациенток (60%), 4-5 беременностей - 1 пациентки (5%), то есть 65 % женщин 2 группы имели повторные беременности. Исключительно роды как исход беременности наблюдались у 12 женщин 2 группы (60%), сочетание родов и медицинского аборта - у 6 женщин (30%).

Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток основной группы был отягощен у подавляющего большинства женщин (23 пациенток - 76,7%). Во 2 группе акушерско-гинекологический анамнез был отягощен медицинским абортom у 6 пациенток (30%). В анамнезе у двоих (10%) имелась внематочная беременность.

Следует отметить, что в анамнезе женщин основной группы были неоднократные внутриматочные вмешательства, что может являться причиной развития хронического эндометрита, что, в свою очередь, сопряжено со структурными и функциональными изменениями, усугубляющими не только риск спорадической потери беременности, но и риск повторных потерь беременности, то есть формирования симптомокомплекса привычного невынашивания беременности. Каждая прервавшаяся беременность отрицательно сказывается на состоянии репродуктивной системы.

Заболевания женской репродуктивной системы в основном встречались у пациенток основной группы: эрозия шейки матки (26,7%), воспаление придатков (33,3%), миома матки (10%), внематочная беременность (3,3%).

Среди пациенток 2 группы внематочная беременность в анамнезе - у 2 женщин (10%), бесплодие у 2 пациенток (10%), у 1 пациентки была аномалия развития половых органов - двурогая матка.

По результатам нашего исследования, бактериоскопическая картина, характерная для кольпита (наличие повышенного числа лейкоцитов в поле зрения в мазке в сочетании со смешанной и кокковой микрофлорой), наблюдалась практически у половины женщин 1 группы - у 13 женщин (43,3%). У большинства (80%) пациенток 1 группы по результатам ИФА встречались микст-инфекции, чаще всего носительство ВПГ и ЦМВ - 17 случаев (56,7%), хламидий - 7 (23,3%), уреаплазм и микоплазм по 3 случая (по 10%).

По результатам гормональных исследований у женщин 1 группы чаще встречались гиперпролактинемия - 4 пациентки (13,3%), гиперандрогения - 7 пациентки (23,3%), в 2 случаях дефицит эстрогенов (6,7%) и в 1 случае их избыток (3,3%).

Исследование гемостазиограммы выявило явления тромбофилии в 13,3% случаях. При кариотипировании нормальный кариотип выявлен у всех обследованных пациенток.

Нами была проведена гистероскопия с биопсией и гистологическим исследованием эндометрия. Наиболее часто встречалась гистероскопическая картина, характерная для хронического эндометрита с гиперплазией и полипами эндометрия - в 60% случаев. Гистероскопически это проявлялось неравномерной толщиной эндометрия, неравномерной его окраской и гиперемией слизистой оболочки, точечными кровоизлияниями, усилением сосудистого рисунка. При морфологическом исследовании биоптатов эндометрия отмечалась диффузная либо очаговая лимфоидная инфильтрация стромы, ее отек, а также наличие плазматических клеток. Фиброзные полипы при гистероскопии чаще определялись в виде единичных образований бледного цвета, округлой формы, небольших размеров (до 0,5 см). Чаще такие полипы располагались в области дна матки и устьев маточных труб. Железистые полипы также были преимущественно одиночные, отличались чуть большими размерами (от 0,5 до 1,0 см). Цвет полипов был бледно-розовый, серо-розовый с синюшно-багровой верхушкой. При гипоплазии эндометрия, встречающейся в 40% случаев, была выявлена бледная, тусклого белесоватого цвета слизистая, неравномерной толщины с преобладанием истонченного эндометрия.

Данные, характеризующие особенности популяционного состава цитотоксических лимфоцитов эндометрия при гипер- и гипоплазии эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Относительное содержание цитотоксических лимфоцитов эндометрия при гипер- и гипоплазии эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, %

Показатель,	контроль n = 20	с гиперплазией эндометрия n = 12	с гипоплазией эндометрия n = 8
CD8+, %	25,8±2,1	15,8±4,5*	11,9±4,1*
CD16+, %	8,4±1,1	12,3±4,5	10,9±1,6
CD56+, %	17,8±3,4	9,1±3,9	12,3±7,2
CD56+ / CD16+	2,2±0,6	0,8±0,3*	1,1±0,6
CD8+ / CD16+	3,1±0,3	0,8±0,7*	1,0±0,4*

\* Различия с контролем достоверны при P < 0,05.

Было установлено, что при гиперплазии, так и гипоплазии эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе уровень CD8+ цитотоксических/супрессорных лимфоцитов эндометрия был достоверно снижен ( $P < 0,05$ ), причем при гипоплазии наблюдалось более выраженное снижение (в 2 раза и более). При гиперплазии эндометрия среднее содержание эндометриальных натуральных киллеров с фенотипом CD16+ имело тенденцию к повышению, а содержание CD56+ клеток - к снижению. Это отразилось на достоверном ( $P < 0,05$ ) снижении индекса CD56+/CD16+ и CD8+/CD16+ по сравнению с таковым в контрольной группе. При гипоплазии эндометрия среднее содержание натуральных киллеров с фенотипом CD16+ также имело тенденцию к повышению, а содержание CD56+ клеток - к снижению. При этом индекс CD56+/CD16+ имел тенденцию к снижению, но не достоверно. В то же время индекс CD8+/CD16+ был снижен достоверно ( $P < 0,05$ ). Таким образом, у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе с гиперпластическими процессами в эндометрии наблюдается снижение CD8+ лимфоцитов и изменение в соотношении натуральных киллеров, выражающееся в снижении индексов CD56+/CD16+ и CD8+/CD16+, при этом при гипопластических процессах эндометрия снижение уровня CD8+ лимфоцитов более выраженное, а соотношение натуральных киллеров не изменено.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций). – М.: Триада X, 2002. – 283 с.
- 2 Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. // Hum Reprod Update. – 2014. - 20(3). – P. 429-38.
- 3 Yamamoto T., Tekahashi Y., Kase N., Mori H. Decidual NK cells in patients with recurrent abortion // AJRI. – 1998. - №40. – P. 274-281.
- 4 Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview // Int J Appl Basic Med Res. – 2016. - 6(2). – P.79-83. doi: 10.4103/2229-516X.179024.
- 5 Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G, Minakami H. Preconceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with a normal karyotype // Am J Reprod Immunol. – 2003. - №50. – P. 351–354.

**Н.М. Мамедалиева, А.М. Курманова, Г.Н. Мошколова, В. Ким**  
*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті*  
*Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы*

#### ТҮСІК ТАСТАУ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

**Түйін:** Түсік тастау анамнезінде бар науқастарда эндометрий гиперпластикалық процестері CD8 + лимфоциттердің деңгейінің төмендеуі және табиғи киллерлер қатынасы өзгеруі - CD56+ /CD16+ және CD8+/CD16+ индекстер төмендетуі –байқалады. Ал гипопластикалық процестерінде CD8 + лимфоциттердің төмендеуі неғұрлым айқын, табиғи киллерлер жасушаларының қатынасы өзгерген жоқ.

**Түйінді сөздер:** түсік тастау, CD56+/CD16+ және CD8+/CD16+ индекстер.

**N.M. Mamedaliyev, A.M. Kurmanova, G.N. Moshkalova, V. Kim**  
*Asfendiyarov Kazakh National medical university*  
*Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty*

#### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY MISCARRIAGE

**Resume:** In patients with miscarriage in history with hyperplastic processes in the endometrium, there is a decrease in CD8+ lymphocytes and a change in the ratio of natural killers, expressed in a decrease in the indices of CD56+ / CD16+ and CD8+/CD16+, while in the hypoplastic processes of the endometrium the decrease in the level of CD8 + lymphocytes is more pronounced, and the ratio natural killer is not changed.

**Keywords:** miscarriage, index CD56+/CD16+ and CD8+ / CD16+