

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Морфологической основой спонтанных абортов и неразвивающихся беременностей при хроническом эндометрите является сочетание морфофункциональных признаков хронического продуктивного воспаления (микроабсцессы в маточно-плацентарной области, некроз децидуальных клеток в центрах абсцессов и в области воспалительных валиков) в сочетании с местными признаками гемостаза в париетальном эндометрии и d. basalis с расслаивающимися кровоизлияниями и тромбозом до образования ретроплацентарной гематомы, несмотря на адекватную децидуализацию эндометрия и достаточную гестационную перестройку спиральных артерий. Определение патологических изменений иммунореактивности организма, цитокинового статуса, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, АМГФ в сыворотке крови являются прогностическими показателями структурно-функциональных изменений эндометрия при невынашивании беременности. С целью восстановления структурно-функциональных нарушений эндометрия у женщин с невынашиванием беременности обоснован комплекс мероприятий, включающий: иммунотерапию, коррекцию биоценоза гениталий, гипосенсибилизирующую терапию, улучшение микроциркуляции и трофики, восстановление двухфазного менструального цикла, физиотерапевтическое лечение и планирование беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит; невынашивание беременности.

AYRAPETOV D.U., POBEDINSKAYA O.S., ORDIYANTS I.M., GAHENKO A.A.
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

CHRONIC ENDOMETRIT IN GENESISE OF NOT DEVELOPING PREGNANCY

A combination of morphofunctional signs of a chronic productive inflammation (microabscesses in wame-placentry area, necrose of decidual cells in the centres of abscesses and in the field of inflammatory platens) in a combination with local signs of a hemostasis in parietal endometry and d.basalis with stratified hemorrhages and thrombosis before formation of a retroplacentry hematoma, despite the adequate endometry's decidualisation and sufficient gestation reorganization of spiral arteries is morphological basis of spontaneous abortions and not developing preгнауcies at cronic endometrite. A definition of pathological changes in an organism immunoreactivity, of citokin status, trombocit and plasma hemostasis links, AMGF in blood serum is a prognose indicator of structurally functional changes of endometry at non developing pregnancy. A complex of actions including: immunotherapy,genitals biocenosis` correction, hypocensibility therapy, improvement of microcirculation and trophic, respiration of diphasic mensis, physiotherapeutic treatment and pregnancy planning is proved.

Key words: Chronic endometrit; not developing pregnancy.

Проблема хронического эндометрита (ХЭ) в настоящее время весьма актуальна, так как частота этого заболевания, занимающего важное место в структуре воспалительных заболеваний половых органов, в последние годы увеличивается. Это отчасти связано с широким применением различных внутриматочных манипуляций, абортов, ВМС [1]. ХЭ приобретает не только медицинское, но и социальное значение, так как часто вызывает нарушения репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток ЭКО, невынашивания беремен-

ности (НБ), осложненного течения беременности и родов [2, 3].

В последние годы проведены многочисленные исследования по оценке состояния эндометрия при невынашивании беременности с точки зрения иммунных и гормональных взаимоотношений. В связи с тем, что в эндометрии при процессе имплантации и плацентации имеет место взаимодействие этих систем, а при нарушениях течения беременности могут быть вовлечены как гормональные, так и иммунные механизмы, понимание этих проблем чрезвычайно важно с клинической точки зрения.

В настоящее время установлено, что для реализации процессов имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии матери состояния иммунной супрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода. По данным В.М. Сидельниковой (2007), у женщин, страдающих привычным невынашиванием, вне беременности диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован у 73,1 %, у 86,7 % выявлена персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии, что, безусловно, может служить причиной активации иммунопатологических процессов [4]. Бактериально-вирусная колонизация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент, и в то же время возникает ограничение его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов. Во всех перечисленных выше случаях возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины.

По данным ряда авторов [5, 6], при воздействии специфических антигенов в ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы I и II классов (Th-1 и Th-2), специализированных на синтезе определенных цитокинов. Th-1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), γ -интерферон (IFN γ), факторы некроза опухоли α и β , принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, обеспечивающие преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез. Гиперфункция Th-1 может вести к развитию избыточно выраженных воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации, а особенно при персистенции инфекционного агента, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и может служить причиной неполноценной имплантации [7].

Данные литературы убедительно свидетельствуют о важной роли эндометриальных белков в процессах имплантации. Наиболее значимым из них является α_2 -микроглобулин фертильности

(АМГФ). Если данный белок отражает секреторную активность эндометрия, остается открытым вопрос, как меняется уровень АМГФ при воспалительных заболеваниях органов малого таза? По-видимому, подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии в преимплантационный период, необходимой для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода.

Выше изложенное обосновывает актуальность дальнейших исследований по проблеме улучшения репродуктивного здоровья женщин с хроническим эндометритом.

Цель работы — снизить частоту ранних репродуктивных потерь у женщин, страдающих хроническим эндометритом.

КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего были обследованы 73 беременные в первом триместре, из них: 29 — с неосложненной беременностью в сроки 6-12 нед., поступивших на искусственный аборт, 23 — со спонтанным абортом и 21 — с неразвивающейся беременностью.

Критерии включения в основную группу: возраст 18-45 лет; наличие абортов и репродуктивных потерь в анамнезе; отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в острой и подострой стадиях. Критерии включения в группу сравнения: возраст 18-45 лет; отсутствие абортов и репродуктивных потерь в анамнезе; отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в острой и подострой стадиях.

Для изучения состояния клеточных звеньев гемостаза и иммунитета были проведены специальные исследования. Для прижизненной оценки морфофункционального состояния клеток периферической крови использовали метод компьютерной динамической лазерной фазометрии, представляющей совокупность способов прободобработки, компьютерной системы анализа изображений, алгоритмов измерений и идентификации фазовых портретов клеток, методов статистической обработки.

Подсчет количества циркулирующих тромбоцитов в цельной крови производили с использованием гематологического автоматизированного счетчика Cobas Micros 18. Протромбиновое время определяли методом Квика. Количество фибриногена определяли по Рутберг: к 1 мл плазмы крови добавляли 0,1 мл 5 % раствора хлорида кальция и 0,1 мл раствора тромбина. Тест с антитромбоцитарными антителами — за основу были взяты лимфоцитотоксический тест (ЛЦТ) и ELISA, выполняемые в модификации ГНЦ РАМН (Красникова Н.А. и др., 2000). Подсчет количества циркулирующих лимфоцитов в крови производили с

Корреспонденцию адресовать:

ОРДИАНЦ Ирина Михайловна,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8,
РУДН, Медицинский факультет.
Тел: +7-926-800-5036. E-mail: ordiantc@mail.ru

использованием гематологического автоматизированного счетчика Cobas Micros 18. Иммунофенотипирование включало определение основных субпопуляций лимфоцитов с использованием метода проточной цитофлуориметрии. С целью изучения сывороточной иммунореактивности, отражающей количество и аффинность некоторых видов естественных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками — регуляторами эмбриогенеза, нами был применен метод «ЭЛИ-П-Тест». Для определения содержания АМГФ в сыровотке крови использовался иммуноферментный анализ на тест-системах с использованием моноклональных антител к АМГФ. Исследование хориона проводилось по стандартизированной схеме (А.П. Милованов, 1999).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA® for Windows, Release 8.0. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних при $p < 0,05$ ($T > 2$). Для выяснения связей между сравниваемыми категориями использовали коэффициенты корреляции Пирсона (для параметрических вариантов) и Спирмена (для непараметрических показателей).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный клинико-статистический анализ подтвердил сопоставимость групп по основным анализируемым показателям и показал, что основными факторами, предрасполагающими к невынашиванию ранней беременности, являются предшествующие медицинские и самопроизвольные аборт, хронические воспалительные заболевания матки и ее придатков, внутриматочные манипуляции.

Средний возраст обследованных женщин составил $27,6 \pm 0,39$ лет. Для исхода беременности в функциональной системе мать-плацента-плод особую значимость имеет контакт ворсин плаценты с d. basalis или маточно-плацентарная область, поскольку структурное взаимодействие фетоплацентарных тканей и клеток с маткой определяет успешность и полноту важнейших процессов имплантации.

Общепризнано, что морфологической основой ранних репродуктивных потерь являются воспалительные, гормональные и аутоиммунные нарушения, существенно различающиеся по ха-

рактеру выявленных структурных изменений в маточно-плацентарной области. Наши исследования согласуются с исследованиями Заякина В. А. (2004) и подтверждают, что доминирующими этиопатогенетическими механизмами являются смешанные нарушения [8].

Гистологическому изучению были подвергнуты 73 соскоба, полученные при выскабливании стенок полости матки по поводу искусственного (29), спонтанного (23) аборта и неразвивающейся беременности (21). При морфологическом исследовании соскобов из полости матки у 25 % женщин после искусственного аборта и у всех после спонтанного аборта и неразвивающейся беременности при наличии адекватной децидуализации париетального и базального эндометрия, а также инвазии цитотрофобласта на первый план выступали воспалительные изменения по типу микроабсцессов в маточно-плацентарной области. Занимая значительные участки базалисы, микроабсцессы сопровождалась некрозом децидуальных клеток в центрах абсцессов и в области воспалительного валика, что и приводило к фактическому выключению этого важного структурного компонента в зоне анатомического контакта ворсин хориона и материнской ткани эндометрия. Опосредованному патологическому воздействию (вероятно, вследствие выброса цитокинов) подвергались стенка хориального мешка и окружающие ворсины, где была обнаружена реакция плацентарных макрофагов, и формирующиеся тяжелые дистрофические изменения стромы ворсин по типу минеральной дистрофии (накопление пылевидных кальцификатов). Патоморфология соскоба из полости матки свидетельствует о наличии морфологических признаков хронического продуктивного воспаления с местными нарушениями гемостаза в париетальном эндометрии и d. basalis, которые подтверждаются расслаивающими кровоизлияниями и тромбозом, вплоть до образования ретроплацентарной гематомы. Имели место гистологические признаки париетального и базального децидуита (эндометрита), который усугубил представленные выше реологические нарушения. Остановка развития беременности произошла, несмотря на адекватную децидуализацию эндометрия и достаточную гестационную перестройку спиральных артерий в маточно-плацентарные.

Известно, что системы иммунитета и гемостаза составляют единую интегральную клеточно-гумо-

Сведения об авторах:

АЙРАПЕТОВ Давид Юрьевич, докторант, кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский факультет, РУДН, г. Москва, Россия.

ПОБЕДИНСКАЯ О.С., аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский факультет, РУДН, г. Москва, Россия.

ОРДИЯНЦ Ирина Михайловна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский факультет РУДН, г. Москва, Россия. E-mail: ordiyantc@mail.ru

ГАШЕНКО А.А., аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, Медицинский факультет, РУДН, г. Москва, Россия.

ральную систему защиты. Связующим звеном в этой системе выступают цитокины [9]. Поэтому, в соответствии с задачами настоящего исследования, особое внимание было уделено комплексному изучению иммунных и гемостатических реакций.

Проведенные исследования показали, что у обследованных женщин в I триместре беременности имелись изменения количества тромбоцитов периферической крови. У пациенток со спонтанным аборт и неразвивающейся беременностью количество тромбоцитов составило $204,5 \pm 16,1 \times 10^9/\text{л}$ и $197,2 \pm 18,4 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, в то время как у беременных с неосложненной беременностью — $245,3 \pm 18,3 \times 10^9/\text{л}$. Величины показателей АЧТВ, ПТИ и содержание фибриногена не имели достоверных различий.

При исследовании клеток крови основное внимание уделялось накоплению оптимального объема выборки клеточных образцов и количественному описанию физиологических вариаций структурно-функциональных особенностей живых тромбоцитов и лимфоцитов. Морфофункциональную характеристику клеточного звена гемостаза проводили с учетом размерных параметров и морфологических типов тромбоцитов, характеризующих ту или иную степень их активации. Гладкие и рифленые дискоциты, так называемые клетки «покоя», составляли I морфологический тип. Тромбоциты II-III морфологических типов (диск-эхиноциты), проявляющие внешние признаки функциональной активности, имели отростки различного числа и длины, а также разнообразную форму, связанную с перестройкой цитоскелета и структуры грануломера. К клеткам IV типа относили дегенеративно измененные, вакуолизированные, функционально неполноценные тромбоциты.

Установлено, что при физиологической беременности на сроке гестации 6-12 недель 48 % тромбоцитов представлены клетками «покоя», 30 % составляют клетки с низким уровнем активации (II тип). Количество высокоактивированных тромбоцитов с длинными отростками-«антеннами» не превышает 15 % (III тип), а дегенеративно-измененных клеток (IV тип) — всего 5 %. При спонтанных абортах и неразвивающейся беременности процент тромбоцитов «покоя» снижается до 48 % и 49 %, соответственно; около 30 % и 43 %, соответственно, клеток представлены диск-эхино-

цитами с короткими отростками (II тип); практически 15 % и 17 %, соответственно, относятся к III типу, а число дегенеративно-измененных клеток превышало 8 % и 9 %, соответственно. По-видимому, это можно квалифицировать как состояние напряжения с признаками декомпенсации.

Анализ размерных параметров показал, что тромбоциты женщин с физиологической беременностью достоверно отличались от тромбоцитов женщин со спонтанным аборт и неразвивающейся беременностью большими значениями диаметра и площади (на 12 % и 11 %, соответственно), в то время как высота и объем клеток снижались (на 17 % и 6 %, соответственно).

При этом обращает на себя внимание достоверное увеличение периметра тромбоцитов к клеткам при физиологической беременности (на 6 %). Вероятнее всего, это связано с появлением в кровеносном русле большего числа активированных тромбоцитов с характерным рельефом поверхности и наличием отростков-псевдоподий. У женщин со спонтанным аборт обращает внимание увеличение средних по популяции значений диаметра (на 10 %), периметра (на 8,5 %) и площади (на 11 %) циркулирующих тромбоцитов в сравнении с размерными параметрами тромбоцитов у женщин с физиологической беременностью. При неразвивающейся беременности максимальные средние значения диаметра, периметра, площади и объема тромбоцитов увеличиваются на 19,2 %, 15,9 %, 39,1 % и 44,4 %, соответственно. Можно предположить появление в циркуляции некой субпопуляции неактивированных, но крупных клеток, отличающихся большим диаметром, периметром и площадью, но низкой фазовой высотой.

При анализе характера распределения клеток по их морфометрическим параметрам выявлена выраженная гетерогенность тромбоцитарного звена гемостаза при спонтанных абортах и неразвивающейся беременности: правая асимметрия, свидетельствующая о наличии клеток с увеличенными размерами, и высокие значения индекса асимметричности (ИА) гистограмм по всем анализируемым показателям. По-видимому, это связано с однонаправленными процессами перепрофилирования морфо-функционального состояния клеточного звена гемостаза в сторону активации и реализации состояния гиперкоагуляции.

Information about authors:

AYRAPETOV David Yurievich, doctoral candidate, department of obstetrics and gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

POBEDINSKAYA O.S., postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

ORDIYANC Irina Michailovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: ordiyantc@mail.ru

GAHENKO A.A., postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.



Суммируя полученные данные можно заключить, что при физиологической беременности зарегистрированные нами изменения морфометрических показателей тромбоцитов объективно отражают происходящие патофизиологические нарушения в системе гемостаза у женщин. Вместе с тем, у женщин со спонтанным абортом и неразвивающейся беременностью в I триместре выявлены следующие нарушения в системе гемостаза:

- изменение гетерогенности циркулирующей популяции тромбоцитов (изменение средних размерных показателей и структуры их распределения);
- гиперфункция тромбоцитов (повышение активности): повышение АДФ-стимулированной агрегационной активности, снижение тромбоцитов покоя, увеличение в популяции активированных и дегенеративных форм.

Характеристика морфофункционального состояния лимфоцитов при физиологической беременности, спонтанном аборте и неразвивающейся беременности в I триместре представлена следующим образом.

Установлено, что в популяции Т-лимфоцитов при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности по отношению к аналогичным показателям в группе с физиологическим течением беременности достоверно снижалась только высота (на 5 % и 5,6 %, соответственно) и наблюдалась тенденция к увеличению среднего по популяции диаметра и периметра клеток.

При изучении средних морфометрических показателей фазово-интерференционных портретов В-лимфоцитов в группах сравнения установлено, что при физиологической беременности диаметр, периметр и площадь В-лимфоцитов, как и в случае с Т-клетками, остаются соизмеримыми с показателями нормы. В группе женщин со спонтанным абортом и неразвивающейся беременностью зарегистрировано достоверное снижение средних по популяции значений диаметра, периметра и площади В-клеток (при спонтанном аборте — на 7 %, 7 % и 13 %, соответственно, при неразвивающейся беременности — на 6,8 %, 7 % и 12,9 %, соответственно.).

Поскольку показатели фазовой высоты и объема отражают состояние хроматина в ядре клетки, полученные результаты позволяют количественно оценить пролиферативную способность лимфоцитов. Увеличение этих параметров свидетельствует о снижении пролиферативной активности, а уменьшение, напротив, указывает на повышенную способность к пролиферации.

Изменение средних значений (В-лимфоцитов) диаметра, периметра и площади анализируемых цитообъектов свидетельствует о наличии популяционной перестройки в иммунной системе, которая сопровождается появлением групп клеток с иными размерными параметрами, характеризую-

щими состояние внутриклеточного метаболизма и содержание белкового вещества в клетке.

Таким образом, представленные данные компьютерной морфометрии лимфоцитов позволяют сделать вывод, что в развитии гестационного процесса активно участвуют как Т-, так и В-клеточное звено иммунитета. В условиях физиологической беременности наблюдается некоторая активация Т-лимфоцитов в сопровождении с функциональной ареактивностью В-клеток. При спонтанном аборте и неразвивающейся беременности состояние активации Т-звена сохраняется. При этом наблюдаются элементы внутрипопуляционной перестройки как результат повышенной пролиферации и дифференцировки клеток. Параллельно отмечается значительное подавление функциональной активности В-лимфоцитов.

В группе Т-лимфоцитов при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности наблюдается рост процентного содержания больших клеток на 5 % за счет уменьшения малых и средних лимфоцитов на 1,5 % и 3,5 %, соответственно. В меньшей степени увеличение количества крупных клеток зарегистрировано при физиологической беременности (1,5 %). Исследование В-популяции показало прямо противоположную картину: процент больших лимфоцитов при физиологической беременности снижается на 2,5 %, а при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности — уже на 11 % и 13 %, соответственно. Обращает внимание значительное (более 10 %) увеличение числа малых В-лимфоцитов.

Полученные результаты не противоречат имеющимся литературным данным, свидетельствующим о снижении иммунологической реактивности матери при беременности. По-видимому, развитие спонтанного аборта или неразвивающейся беременности обычно сопровождается одновременным и синергическим действием механизмов клеточного и гуморального иммунитета, причем ведущая роль принадлежит клеточному звену.

Результаты иммунофенотипирования, проведенного в рамках нашего исследования, подтвердили данные компьютерной фазометрии лимфоцитов. Является очевидным, что зарегистрированное увеличение числа больших Т-лимфоцитов при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности происходит именно за счет роста НК-клеток. Увеличение диаметра, периметра и снижение фазовой высоты объясняется повышенным содержанием активированных Т-клеток. Нарушение характера распределения лимфоцитов по величине их диаметра и изменение ИА связаны с внутрипопуляционной перестройкой за счет изменения соотношения CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов.

Известно, что реализация гемостаза происходит в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами, а именно: стенками кровеносных сосудов,

клетками крови и плазменными ферментными системами — свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др. Нарушение большинства гемостазиологических реакций связано с качественными или количественными дефектами тромбоцитарного звена. В то же время, не до конца ясной остается роль цитокиновой регуляции этих процессов.

Нами установлены корреляционные связи между морфометрическими параметрами циркулирующих тромбоцитов и уровнем сывороточных цитокинов у беременных со спонтанным абортom и неразвивающейся беременностью в I триместре. Для диаметра и периметра тромбоцитов выявлены положительные корреляции с содержанием в сыворотке крови ИЛ-1 β ($r = 0,58$, $p > 0,05$ и $r = 0,67$, $p > 0,05$), а отрицательные — с уровнем ИЛ-4 ($r = -0,41$, $p > 0,05$ и $r = -0,49$, $p > 0,05$). Величина фазовой высоты клеток положительно коррелирует с уровнем ИЛ-4 ($r = 0,48$, $p > 0,05$), отрицательно — с ИЛ-1 β ($r = -0,45$, $p > 0,05$). Для тромбоцитов II морфологического типа установлены достоверные положительные корреляции с уровнем ИЛ-1 β ($r = 0,51$, $p > 0,05$), а недостоверные — с уровнем ИЛ-6 и ФНО- α ($r = 0,37$, $p < 0,05$ и $r = 0,34$, $p < 0,05$).

Полученные результаты демонстрируют, что выявленный нами комплекс изменений цитокинового профиля, связанный с дисбалансом между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при спонтанном абортe и неразвивающейся беременности у женщин с хроническим эндометритом, четко интегрирован с нарушениями в системе гемостаза у этих беременных. Поэтому анализ изменений содержания уровней сывороточных цитокинов может служить дополнительным критерием в оценке нарушений системы гемостаза и отражает интеграционные связи двух систем в процессе гестации. Особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов при физиологическом или осложненном течении беременности определяют интерес к анализу уровней сывороточных цитокинов как показателей, имеющих диагностическую и прогностическую ценность, доступных для мониторинга состояния беременной в клинических условиях.

С целью определения патогенетического и прогностического значения иммунореактивности организма женщин в генезе невынашивания и ее связи с клеточно-гуморальной системой защиты нами изучено содержание эмбриотропных аутоантител методом ELI-P-Test. Технология ELI-P-Test изначально была предложена для определения степени риска неблагоприятного исхода беременности. Исследования Н.Т. Хахвы (2003) показали, что иммунореактивность организма беременной, определяемая в ранние сроки гестации по содержанию сывороточных аутоантител к ОБМ, белкам S100, ACBP 14/18, MP65, является на-

дежным тестом для прогнозирования гестоза и ЗРП. Широкое внедрение данного теста в клиническую практику показало, что область его применения может быть значительно шире (В.А. Заякин, 2002; В.В. Мисник, 2004; О.И. Климова, 2004).

Изучение уровня эмбриотропных аутоантител у обследованных женщин в ранние сроки беременности показало, что при физиологическом течении беременности подавляющее большинство женщин [18 чел. или 72 %] были нормореактивными по показателям ELI-P-Test. В то же время, нормореактивность выявлена у 3 женщин (13 %) при самопроизвольном абортe и в одном случае (4,8%) при неразвивающейся беременности. Гипореактивность — у 15 (65,2 %) и 12 (57,1 %), соответственно, а при физиологической беременности таковыми являлись 5 пациенток (20 %) ($p < 0,05$). Гиперреактивность — у 5 (21,7 %) и у 8 (38,1 %), соответственно, в то время как при физиологической беременности — лишь у 2 женщин (8 %) ($p < 0,05$).

Наши исследования согласуются с исследованиями Ю.В. Крыловой (2005), подтверждая, что отклонения продукции аутоантител являются одной из ведущих причин в патологической цепочке «изменения реактивности иммунной системы — эндометрит — прерывание беременности». Таким образом, можно предположить иммунологическую зависимость возникновения спонтанных абортов и неразвивающихся беременностей в ранние сроки.

С целью определения функционального состояния эндометрия нами проводилось количественное определение показателей АМГФ в сыворотке крови. При анализе содержания АМГФ в сыворотке крови здоровых беременных было выявлено максимальное увеличение его концентрации к 8-9 нед. (2710 нг/мл), а затем снижение до уровня 1500 нг/мл к 12 нед. У женщин со спонтанным абортom и неразвивающейся беременностью динамика изменений концентрации АМГФ аналогична таковой при физиологической беременности, но показатели достоверно ниже (от 1310 нг/мл к 8-9 нед. до 410 нг/мл к 12 нед.). Таким образом, секреторная деятельность плаценты и децидуальной ткани эндометрия при спонтанном абортe и неразвивающейся беременности нарушается в 2,5-3 раза.

В результате микробиологического исследования материала с использованием ПЦР наличие бактериальной флоры, в том числе и комменсалов, установлено у 90 % женщин с хроническим эндометритом, подтвержденным морфологически.

Для предупреждения повторных репродуктивных потерь у женщин с хроническим эндометритом нами разработан комплексный подход, включающий определение патологических изменений

цитокинового статуса, иммунореактивности организма, компьютерную фазометрию тромбоцитов и лимфоцитов, АМГФ с последующим гистологическим исследованием эндометрия, что позволит выявить и определить причины структурно-функциональных изменений эндометрия и, главное, обосновать дифференцированный подход к его восстановлению.

Таким образом, морфофункциональной основой эндометрита при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности является комбинация двух патогенетических механизмов: хронического продуктивного воспаления (париетальный и базальный децидуит) с местными нарушениями гемостаза в париетальном эндометрии и d. basalis (расслаивающиеся кровоизлияния, тромбоз, ретроплацентарная гематома), несмотря на адекватную децидуализацию эндометрия и достаточную перестройку спиральных артерий в маточно-плацентарные.

Патогенетическими механизмами структурно-функциональных изменений эндометрия при хроническом эндометрите являются нарушения иммунореактивности организма, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, связанных с гиперкоагуляцией, изменением гетерогенности циркулирующей популяции тромбоцитов, гиперфункцией тромбоцитов (повышение активности), дисбаланс в системе цитокинового статуса, связанный со снижением противовоспалительных и увеличением провоспалительных цитокинов, а также продукции специфического (АМГФ) белка, снижающих имплантационный потенциал эндометрия и препятствующих успешному развитию беременности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Серов, В.Н. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении /Серов В.Н., Сидельникова В.М., Жаров Е.В. – М., 2008. – С. 28-41.
2. Петросян, Л.А. Оптимизация лимфоцитоиммунотерапии в лечении привычной потери беременности первого триместра /Л.А. Петросян: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
3. Тетруашвили, Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии) /Н.К. Тетруашвили: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2008.
4. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему /Сидельникова В.М. //Рос. вестн. акуш.-гинеко. – 2007. – № 2. – С. 62-65.
5. Сковрцова, М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности /Сковрцова М.Ю., Подзолкова Н.М. //Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 46-49.
6. Elami-Suzin, M. Role of natural killer cells in normal pregnancy and recurrent pregnancy loss /Elami-Suzin M., Mankuta D. /Harefuah. – 2007. – V. 146, N 2. – P. 140-144.
7. Ранние сроки беременности /под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М., 2009. – 480 с.
8. Заякин, В.А. Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности /В.А. Заякин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
9. Чотчаева, С.М. Роль системы провоспалительных цитокинов в генезе неразвивающейся беременности /С.М. Чотчаева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009.