

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ И ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

© Т.А. Плужникова<sup>1</sup>, Е.А. Михнина<sup>2,5</sup>, Н.И. Давыдова<sup>3</sup>, Л.Д. Шогирадзе<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Центр диагностики, профилактики и лечения невынашивания беременности при СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства по чрезвычайным ситуациям Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 30», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Шогирадзе Л.Д. Опыт применения иммуноглобулина для внутривенного введения у беременных с невынашиванием и хроническим эндометритом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 21–31. doi: 10.17816/JOWD67521-31

Поступила в редакцию: 28.08.2018

Принята к печати: 22.10.2018

■ Хронический эндометрит — наиболее частая патология эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности. К хроническому воспалительному процессу в эндометрии и вторичным иммунодефицитным состояниям приводят урогенитальные инфекции, персистенция патогенной и условно-патогенной флоры. В эндометрии определяется повышенное количество NK- (CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>), В- (CD20<sup>+</sup>) лимфоцитов и клеток, экспрессирующих маркер поздней активации HLA-DR. Эти лимфоциты способствуют усилению экспрессии антигенов гистосовместимости клетками эндометрия и обуславливают аутоиммунный характер воспаления. Дисбаланс между иммунной толерантностью к плоду и иммунной активацией к патогенным организмам связан с плохими исходами беременности. Проведение курса комплексной терапии хронического эндометрита у большинства женщин с невынашиванием лишь незначительно уменьшает степень выраженности воспалительного процесса в эндометрии. Цель исследования заключалась в оценке значения иммуномодулирующего действия иммуноглобулина человека при беременности у женщин с невынашиванием. В исследование включено 182 пациентки с невынашиванием и хроническим эндометритом в анамнезе. В 1-ю группу вошло 98 женщин, которые получили в 7/8 недель беременности внутривенный курс иммуноглобулина человека. Во 2-ю группу вошли 84 беременные, которым терапию иммуноглобулином не проводили. Анализ результатов течения и исходов беременности показал, что назначение беременным с невынашиванием и хроническим эндометритом в анамнезе внутривенного курса иммуноглобулина до первой волны инвазии трофобласта способствует снижению частоты угрозы прерывания беременности (в 1-й группе 54 %, во 2-й группе 95 %,  $p < 0,001$ ). Результаты позволяют рекомендовать женщинам с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом при беременности в сроки до 8 недель внутривенное введение иммуноглобулина.

■ **Ключевые слова:** хронический эндометрит; вторичная иммунная недостаточность; беременные женщины с привычным невынашиванием; внутривенный иммуноглобулин.

## EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT IN PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE AND CHRONIC ENDOMETRITIS

© T.A. Pluzhnikova<sup>1</sup>, E.A. Mikhkina<sup>2,5</sup>, N.I. Davydova<sup>3</sup>, L.D. Shogiradze<sup>4</sup>

<sup>1</sup>The Center for Diagnosis, Prevention, and Treatment of Miscarriage affiliated with Maternity Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, of the Ministry of Emergency Situations of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>St. Petersburg City Outpatient Clinic No. 30, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pluzhnikova TA, Mikhkina EA, Davydova NI, Shogiradze LD. Experience with intravenous immunoglobulin treatment in pregnant women with miscarriage and chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):21-31. doi: 10.17816/JOWD67521-31

Received: 28.08.2018

Accepted: 22.10.2018

■ Chronic endometritis is the most common endometrial pathology in women with habitual miscarriage. Urogenital infections, persistence of pathogenic and opportunistic flora lead to chronic inflammatory process in the endometrium and secondary immunodeficiency states. In the endometrium, an increased number of NK- (CD16<sup>+</sup> and CD56<sup>+</sup>), B- (CD20<sup>+</sup>) lymphocytes and cells expressing the late HLA-DR activation marker are determined. These lymphocytes enhance the expression of histocompatibility antigens by endometrial cells and lead to autoimmune inflammation. The imbalance between immune tolerance to the fetus and immune activation to the pathogenic organisms is associated with poor pregnancy outcomes. After a course of complex therapy of chronic endometritis, most women with miscarriage can only reduce the severity of the inflammatory process in the endometrium. The aim of this study was to assess the importance of immunomodulatory effects of human immunoglobulin during pregnancy in women with miscarriage. The study included 182 patients with a history of miscarriage and chronic endometritis. Group 1 consisted of 98 women who received an intravenous course of human immunoglobulin at 7/8 weeks of pregnancy. Group 2 comprised 84 pregnant women who did not receive immunoglobulin therapy. An analysis of the results of the course and outcomes of pregnancy showed that administering an intravenous immunoglobulin course to pregnant women with miscarriage and chronic endometritis in the history prior to the first wave of trophoblast invasion helps to reduce the frequency of threatened abortion (54% in group 1 and 95% in group 2,  $p < 0.001$ ). The data obtained suggest that intravenous immunoglobulin should be recommended for women with habitual miscarriage and chronic endometritis during pregnancy up to 8 weeks.

■ **Keywords:** chronic endometritis; secondary immune deficiency; pregnant patients with recurrent pregnancy loss; intravenous immunoglobulin.

Под привычным невынашиванием беременности (ПНБ) имеют в виду самопроизвольное прерывание беременности два и более раза подряд. Частота самопроизвольных выкидышей, по данным разных авторов, составляет от 2 до 55 %, достигая в I триместре 50 % [1–5].

Среди многообразных факторов ПНБ доминируют инфекционная патология и иммунные нарушения.

Урогенитальные инфекции, персистенция патогенной и условно-патогенной флоры часто приводят к хроническому воспалительному процессу в эндометрии и вторичным иммунодефицитным состояниям. Известно, что около 80 % всех необъяснимых случаев повторных потерь беременности связано с иммунологическими нарушениями [5–8]. По данным В.М. Сидельниковой (2007), у женщин, страдаю-

щих ПНБ, вне беременности в 73,1 % случаев был верифицирован хронический эндометрит (ХЭ) и в 86,7 % случаев выявлена персистенция условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии [9]. При ХЭ у женщин с ПНБ определялись 2–3 и более видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов [10]. Установлена корреляция между инфицированностью родильниц и новорожденных с исходом беременности [11]. Внутриутробная инфекция (ВУИ) занимает второе место в структуре заболеваемости и 1–3-е место в структуре смертности новорожденных, обуславливая от 11 до 45 % потерь от различных причин [12]. Мертворождаемость при ВУИ достигает 15–18 % [13].

Физиологическое течение беременности обеспечивает комплекс регуляторных факторов, направленных на сохранение иммунологи-

ческой толерантности к плоду, клетки которого экспрессируют антигены системы HLA отца, то есть являются генетически чужеродными и могут инициировать иммунный ответ. Для обеспечения толерантности иммунная система матери реализует иммуносупрессорные механизмы. При этом сохраняется способность к иммунному ответу на возбудители с участием всех звеньев иммунной системы. Регуляция иммунного ответа осуществляется в том числе цитокинами. Их синтезируют субпопуляции Т-хелперов CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Th). Th 1-го типа — продуценты провоспалительных цитокинов (INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, TNF- $\alpha$ ), которые поддерживают клеточную составляющую иммунного ответа. Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-6, обеспечивающие гуморальный ответ, Т-регуляторные лимфоциты (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>) — IL-10 и TGF- $\beta$ -цитокины, реализующие супрессирующее влияние на клетки иммунной системы.

Наиболее эффективно элиминацию внутриклеточных возбудителей реализуют клетки-эффекторы с цитотоксическим потенциалом: цитотоксические Т-лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, NK-клетки CD3<sup>+</sup>(CD56<sup>+</sup>16<sup>+</sup>), TNK-клетки (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>). Персистенция возбудителей в эндометрии пролонгирует активность Th-1 цитокинов, которые обеспечивают экспансию специфических Т-клонов, их дифференцировку и цитотоксическую функцию (апоптоз) в отношении популяции клеток эндометрия, инфицированных возбудителем, что проявляется морфофункциональными нарушениями эндометрия.

Длительная персистенция вирусной или бактериальной инфекции может приводить к изменению структуры антигенов клеток эндометрия. Презентация этих антигенов клеткам иммунной системы, активация, пролиферация и дифференцировка клеток гуморального звена заканчиваются продукцией аутоантител. Рекрутирование NK-клеток через связывание Fc-фрагмента антител с молекулой CD16 активационным низкоаффинным рецептором IgG на мембране NK-клеток приводит к активации, синтезу цитокинов и осуществлению NK-клетками антителоопосредованной цитотоксичности в отношении клеток эндометрия.

Для реализации цитотоксической функции активированными клетками-эффекторами необходима поддержка цитокинами, в том числе интерфероном- $\gamma$ , который осуществляет прямое противовирусное воздействие, стимулирует цитотоксичность NK-клеток, фа-

гоцитоз и свободнорадикальный киллинг бактерий, а также усиливает экспрессию антигенов HLA I (A, B) и II классов (DR) клетками организма, то есть способствует аутопрезентации антигенов тканей, создавая предпосылки к аутоиммунному воспалению [14, 15]. Антиэндометриальные антитела — антитела, направленные против прогестеронзависимого белка железистого эпителия эндометрия, были выявлены у 32,2 % женщин с первичным бесплодием и у 10,73 % — с вторичным и только у 2,5 % женщин контрольной группы [16]. Повышенный уровень антиэндометриальных антител (антител к  $\alpha$ -энолазе) определяли в сыворотке женщин с имплантационными потерями с эндометриозом и трубным фактором бесплодия [17].

Анализ результатов исследований Е.А. Михниной (2009), Т.А. Плужниковой и др. (2012) показал, что в патогенезе неспецифического ХЭ у женщин с невынашиванием беременности важную роль играет постинфекционный аутоиммунный синдром. В сыворотке пациенток с ПНБ определяли повышенные уровни аутоантител к антигенам эндометрия, которые сочетались с высокими уровнями спонтанной продукции и содержанием в сыворотке интерферонов- $\alpha\beta/\gamma$ , а также с увеличением в эндометрии количества NK-клеток CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>, В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и клеток, экспрессирующих маркер поздней активации HLA-DR. Количество клеток HLA-DR<sup>+</sup> значимо превышало содержание В-лимфоцитов и моноцитов — профессиональных антигенпрезентирующих клеток, что позволило предположить экспрессию антигенов HLA-DR Т-, NK-лимфоцитами и клетками эндометрия, то есть аутопрезентацию антигенов эндометрия и, как следствие, аутоагрессию, функциональную несостоятельность эндометрия, проявляющуюся в том числе нарушением экспрессии рецепторов половых стероидов [18, 19]. В результате комплексной терапии ХЭ при прегравидарной подготовке нормализация количества субпопуляций лимфоцитов в эндометрии по данным иммуногистохимического исследования (ИГХИ) имела место только у 25 % женщин [19], что определило необходимость продолжения иммуномодулирующей терапии при наступлении беременности и выбор лекарственного препарата с учетом противопоказаний и риска возможных осложнений.

S.K. Lee, J.Y. Kim (2016) продемонстрировали, что мертворождаемость была достоверно выше (58 против 18 %) у женщин с невына-

шиванием беременности и изменениями количеств лимфоцитов, реализующих цитотоксическую и регуляторную функции (увеличение количества NK-клеток в крови, высокая цитотоксическая активность NK-клеток, которая сочеталась с изменением баланса Th1/Th2 и Th17/T-регуляторных клеток), не получавших препараты внутривенных иммуноглобулинов (IVIg), в сравнении с группой женщин, получавших IVIg [20–23]. В ряде работ зарубежных авторов представлены данные об эффективности терапии внутривенным введением иммуноглобулинов при беременности у женщин с невынашиванием и наличием клеточных иммунных нарушений [24–26].

В настоящее время интенсивно изучаются механизмы терапевтических эффектов препаратов иммуноглобулинов, проводятся исследования, результаты которых позволяют расширить область применения этих препаратов, определить наиболее информативные иммунологические показатели как системного, так местного иммунитета. Механизмы терапевтических эффектов IVIg, их иммунорегуляторные функции детально описаны в обзорах С.А. Селькова и др. (2013), В.А. Лазанович и Е.В. Просекова (2014) [27, 28].

A.R. Han, S.K. Lee (2018) описывают супрессирующее влияние Ig на дифференцировку и созревание дендритных клеток, экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II и костимуляторных молекул CD80, CD 86, то есть антигенпрезентирующую функцию этих клеток. К числу терапевтических эффектов IVIg авторы относят CD95<sup>+</sup> (Fas) опосредованный апоптоз T-, B-клеток и моноцитов. Выраженные регуляторные воздействия IVIg на дисбаланс субпопуляций NK-клеток, их цитотоксическую активность, соотношение цитокинов Th1/Th2 также описаны этими авторами у пациенток с ПНБ. IVIg содержат антиидиотипические антитела, которые могут связывать аутоантитела, циркулирующие у женщин с ПНБ (антифосфолипидные, антикардиолипидные антитела и др.) [29].

*Цель работы* — анализ результатов применения препарата иммуноглобулина для внутривенного введения у женщин с ПНБ и ХЭ во время беременности.

## Материалы и методы

В ЦПЛНБ РД № 1 (гл. врач В.А. Мацко) были обследованы 182 женщины в возрасте от 23 до 41 года, у 155 (85,2 %) установлено ПНБ. В анам-

незе преждевременные роды были у 8 пациенток (4,4 %). Первая беременность была прервана медицинским абортom у 49 женщин (26,9 %). Прерывание беременности по типу неразвивающейся беременности имело место у 159 пациенток (83,4 %). У всех женщин в прегравидарном периоде был диагностирован ХЭ разной степени активности.

До наступления беременности всем пациенткам выполняли общеклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, оценивали содержание глюкозы, холестерина), определяли уровень гомоцистеина, проводили исследование гормонов (эстрадиола, прогестерона на 19–21-й день цикла, ТТГ) и бактериологическое исследование секретов влагалища и цервикального канала, в том числе выполняли культуральную и полимеразную цепную реакцию.

Антитела IgG и IgM в крови к вирусам простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусу (ЦМВ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ОАО «Вектор Бест»), содержание антител IgM, IgG к кардиолипину, фосфолипидам,  $\beta_2$ -гликопротеину — методом ИФА (Organtec, Германия). Уровень антиэндометриальных антител исследовали методом ИФА с использованием тест-систем, в которых антиген был представлен микросомальной фракцией стромы эндометрия, иммобилизованной на поверхности микропланшет. В качестве конъюгата применяли моноклональные антитела к легким цепям иммуноглобулинов человека, меченные пероксидазой (производство лаборатории биотехнологии ЦНИРРИ, патент на изобретение № 2303267, П.П. Хохлов, Е.К. Комаров, Е.А. Михнина [30]). Спонтанную, индуцированную продукцию интерферонов- $\alpha/\beta$  и - $\gamma$ , содержание в сыворотке общего интерферона определяли методом ИФА (микрометод по С.С. Григорян и Ф.И. Ершову).

По показаниям осуществляли молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР, включавшее исследование шести генов факторов системы гемостаза: мутации в генах фактора V Лейдена (FVL) и протромбина FII (G20210A), полиморфизмов генов: *MTHER* (C677T/C), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1 675 4G/5G), фибриногена (Fbg 455G/A), тромбоцитарного гликопротеинового рецептора (GPIIb/III 1565T/C).

Активность воспалительного процесса оценивали по показателям ИГХИ. При ИГХИ в биоптатах эндометрия определяли коли-

чество NK-лимфоцитов (CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>), В- (CD20<sup>+</sup>) и плазматических (CD138<sup>+</sup>) клеток, а также количество клеток, экспрессирующих маркер активации HLA-DR<sup>+</sup>, при помощи моноклональных антител (ДАКО, Дания). Интенсивность ИГХ-реакций оценивали по методу гистологического счета quickscore:  $A \cdot B$ , где  $A$  — процент позитивно окрашенных клеток,  $B$  — интенсивность окраски (1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — высокая). При низкой степени активности содержание NK-клеток (CD16<sup>+</sup>) увеличивалось в 2 раза в сравнении с нормой (до 10 в поле зрения), при средней степени — в 3 раза и при высокой — в 4 раза.

УЗИ органов малого таза, гистологическое исследование и ИГХИ, штрих-биопсию эндометрия выполняли на 21–24-й день цикла. Во всех случаях выявления ХЭ проводили комплексную терапию с учетом состояния локального и системного иммунитета, включавшую антибактериальную терапию, системную энзимотерапию, иммунотерапию, нестероидные противовоспалительные препараты, гестагены, физиотерапевтические методы.

Через месяц после окончания терапии ХЭ женщинам с выраженными и умеренными признаками воспаления в эндометрии выполняли контрольную биопсию эндометрия и ИГХИ.

Пациентки находились под наблюдением в течение беременности до ее разрешения. Во время беременности проводили терапию IVIg (ФГУП НПО «Микроген», Россия), препарат вводили трижды по 25 мл внутривенно через день. В инструкции к применению иммуноглобулина человека для внутривенного введения указано, что исследования данного медицинского препарата при беременности в процессе контролируемых клинических испытаний не проводилось. Однако эффективность препарата была доказана В.М. Сидельниковой (2002) и обоснована клиническими протоколами и методическим пособием [31].

Показаниями для введения препарата являлись:

- острая вирусная инфекция (защита плода);
- обострение бактериально-вирусной инфекции у женщин с привычной потерей беременности, с угрозой прерывания, явлениями хориоамнионита, с повышенным количеством NK-клеток и провоспалительных цитокинов в крови;
- привычное невынашивание беременности инфекционного генеза (хронический эндо-

метрит, истмико-цервикальная недостаточность);

- хирургические вмешательства при беременности (зашивание шейки матки, инвазивные методы пренатальной диагностики) [28].

Противопоказанием для введения IVIg служили наличие у пациенток аллергических реакций на препараты крови в анамнезе и иммунодефицит IgA.

### Результаты исследования и их обсуждение

Все беременные были разделены на две группы. Первую группу составили 98 пациенток, которые получили в 7/8 недель беременности после определения сердцебиения у плода по данным УЗИ курс IVIg капельно через день по 25 мл 3 дозы. Во вторую группу включены 84 женщины, которым терапию IVIg не проводили.

Данные по экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости женщин с невынашиванием беременности и ХЭ представлены в табл. 1 и 2.

При анализе заболеваемости женщин с ХЭ (см. табл. 1) установлено наличие экстрагенитальных заболеваний у 79,6 % пациенток 1-й группы и у 72,6 % пациенток 2-й группы, группы были сопоставимы.

По гинекологической заболеваемости группы также были сопоставимы.

При бактериологическом обследовании цервикального канала и отделяемого влагалища у женщин с ПНБ было выявлено нарушение биоценоза влагалища (дисбиоз, бактериальный вагиноз, вагинит). Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы вагинального микроценоза на этапе прегравидарной подготовки были обнаружены у 57,1 % женщин 1-й группы и у 58,3 % пациенток 2-й группы (табл. 3).

Дисбиоз, установленный у обследованных женщин, характеризовался изменением вагинальной флоры — от лактобактерий к преобладанию полимикробной флоры. Чаще в генитальном тракте у женщин с ПНБ выявляли стрептококки (36,8 %), энтеробактерии (23,6 %), микоплазмы (13,2 %), анаэробная флора (12,6 %). Известно, что развитие дисбиотических процессов в микробиоценозе нижнего отдела полового тракта является ведущим патогенетическим звеном в механизме инфицирования эндометрия [2] и ассоциируется с риском респираторного дистресса и неонатального сепсиса у доношенных новорожденных [32] и с преждевременными родами [11].

Таблица 1 / Table 1

Частота экстрагенитальных заболеваний у женщин с невынашиванием и хроническим эндометритом  
Incidence of extragenital diseases in women with miscarriage and chronic endometritis

Заболевания	Первая группа, n = 98	Вторая группа, n = 84	p
<b>Заболевания щитовидной железы</b>	<b>37</b>	<b>23</b>	<b>&gt; 0,1</b>
Узловой нетоксический зоб	9	7	
Аутоиммунный тиреоидит	24	13	
Диффузный нетоксический зоб	4	2	
в том числе с гипотиреозом	11	13	
<b>Нарушение углеводного обмена</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>&gt; 0,1</b>
Ожирение	11	8	
Инсулинорезистентность	5	2	
Нарушение толерантности к глюкозе	5	6	
Сахарный диабет 2-го типа	2	1	
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b>	<b>29</b>	<b>20</b>	<b>&gt; 0,1</b>
Дискинезия желчевыводящих путей	12	2	
Хронический гастрит	12	16	
Хронический гепатит	5	2	
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>	<b>28</b>	<b>22</b>	<b>&gt; 0,1</b>
Варикозная болезнь	12	15	
Порог митрального клапана	1	2	
Вегетососудистая дистония	7	3	
Артериальная гипертония	8	2	
<b>Заболевания мочевыделительной системы</b>	<b>24</b>	<b>17</b>	<b>&gt; 0,1</b>
Хронический пиелонефрит	11	6	
Мочекаменная болезнь	5	–	
Хронический цистит	8	11	
<b>Заболевания верхних дыхательных путей</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>&gt; 0,1</b>
Хронический тонзиллит	14	11	
Хронический синусит	1	5	
Бронхиальная астма	2	1	

Таблица 2 / Table 2

Частота гинекологических заболеваний у женщин с невынашиванием и хроническим эндометритом (в %)  
Incidence of gynecological diseases in women with miscarriage and chronic endometritis (%)

Гинекологические заболевания	Первая группа, n = 98	Вторая группа, n = 84	p
Цервицит, эктопия	27,6	27,4	<b>&gt; 0,1</b>
Хронический сальпингоофорит	22	19	
Миома матки	22,4	17,9	
Бесплодие 2-й степени	12,2	11,9	
Нарушение менструального цикла	13,3	7,1	

Таблица 3 / Table 3

Частота выявления микроорганизмов в цервикальном канале и отделяемом влагалища у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности

Frequency of detection of microorganisms in the cervical canal and vaginal discharge in women with chronic endometritis and miscarriage

Возбудитель	Первая группа, n = 98	Вторая группа, n = 84	p
<b>Микоплазмы</b>			
<i>Ureaplasma spp.</i> > 10 <sup>4</sup>	14	10	> 0,1
<b>Факультативно-анаэробная флора</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	> 0,1
<b>Стрептококки</b>			
<i>Streptococcus B (agalactae)</i>	7	10	> 0,1
<i>Streptococcus D (Enterococcus faecalis)</i>	19	17	
<i>Streptococcus spp. A (viridans/pyogenes)</i>	3	4	
<i>Streptococcus anginosus</i>	3	4	
<b>Энтеробактерии</b>			
<i>E. coli</i>	16	17	> 0,1
<i>Klebsiella spp.</i>	4	6	
<b>Дрожжевые грибы</b>			
<i>Candida</i>	2	4	> 0,1
<b>Облигатно-анаэробная флора</b>			
<i>Corynebacterii spp.</i>	4	5	> 0,1
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2	4	
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	5	3	
<b>Хламидии</b>			
	2	0	> 0,1

Антитела IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов были обнаружены у 120 (66 %), к ЦМВ — у 114 (63 %) женщин с ПНБ. Клинических проявлений инфекции выявлено не было. Обнаружение антител IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ свидетельствовало о хронической герпесвирусной инфекции 1-го и 2-го типов и ЦМВ-ассоциированной инфекции, реактивация которой во время беременности может служить причиной внутриутробного инфицирования плода, задержки роста плода, низкого веса при рождении, пороков развития и повышенного риска выкидыша, а также причиной тяжелой неонатальной инфекции. Установлена ведущая этиологическая роль вируса герпеса 1-го и 2-го типов у детей с внутриутробной инфекцией при ее реактивации [33, 34]. Показано, что в 50,9 % случаев

диагноз «инфекционный мононуклеоз» подтверждается обнаружением маркеров острой фазы Эпштейна – Барр вирусной инфекции, в 20,0 % — ЦМВИ, в 18,1 % — ВГЧ-6 [35, 36].

Оценка активности воспаления по данным ИГХИ показала, что у 23,6 % женщин признаки ХЭ были резко выражены, у 40,1 % — умеренно и у 36,3 % — слабо выражены. У 54,9 % женщин эндометрий не соответствовал полноценным секреторным превращениям, при этом уровень прогестерона в крови был сопоставим с нормативными значениями. После терапии ХЭ в эндометрии снизилось количество НК-клеток CD16<sup>+</sup> (с 41 до 34 в поле зрения), В-лимфоцитов (с 22 до 16 в поле зрения), CD138<sup>+</sup>-плазматических клеток (с 3 до 1 в поле зрения) у 74,7 % пациенток. Признаки ХЭ не

Таблица 4 / Table 4

**Частота маркеров тромбофилии у женщин с невынашиванием и хроническим эндометритом**  
**Frequency of thrombophilia markers in women with miscarriage and chronic endometritis**

Обследование	Первая группа, n = 98	Вторая группа, n = 84	p
Носительство наследственных факторов тромбоза	77 (78,6 %)	61 (72,6 %)	> 0,1
в том числе в гене протромбина, Лейдена	9 (9,2 %)	6 (7,1 %)	
Антифосфолипидные антитела	3 (3 %)	2 (2,4 %)	

Таблица 5 / Table 5

**Особенности течения беременности у женщин с невынашиванием и ее исходы (в %)**  
**Clinical features of pregnancy and its outcomes in women with miscarriage (%)**

Особенности течения беременности/группы	Первая группа с IgG, n = 98	Вторая группа, n = 84	p
Угроза прерывания беременности (стационарное лечение, число госпитализаций)	53	80	< 0,001, x = 14,2473
Истмико-цервикальная недостаточность	16,3	13,1	> 0,1
Задержка развития плода	7,1	8,3	
Бактериурия	13,3	13,1	
Анемия	45,9	32,1	
Гестационный диабет	12,2	15,5	
Отеки беременных	13,3	9,5	
Антифосфолипидный синдром	3,1	3,6	
Инфекция в генитальном тракте	46,9	33,3	
Срочные роды	98,0	96,4	
Преждевременные роды	2,0 (в анамнезе 5,1)	3,6 (в анамнезе 3,6)	

были выявлены у 7 % женщин. У 18,3 % женщин степень активности воспалительного процесса не изменилась.

Высокий уровень общего сывороточного интерферона (IFN) наблюдался у 40,5 % женщин, снижение индуцированной продукции интерферонов- $\alpha/\beta$  и  $\gamma$  — у 37,4 %, что может свидетельствовать о рецидиве хронической вирусной инфекции и являться фактором риска аутопрезентации и, как следствие, синтеза аутоантител.

В сыворотке у 48,4 % пациенток было обнаружено повышенное содержание антител к антигенам эндометрия от 261 до 302 Ед/мл (в норме до 250 Ед/мл), что подтверждало аутоиммунный характер воспаления в эндометрии. Уровень антител в крови к антигенам эндометрия у всех пациенток нормализовался.

В обеих группах у подавляющего большинства женщин с ХЭ и невынашиванием беременности установлено носительство наследственных факторов тромбоза (табл. 4), у 5 женщин

были выявлены антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину, у двух из них в сочетании с волчаночным антикоагулянтом, у одной пациентки — антитела к кардиолипину.

При этом во время беременности развиваются первичное повреждение маточно-плацентарных сосудов — васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов, тромбоз спиральных сосудов) и вторичное повреждение ворсин плаценты (инфаркты, гипо- и аваскулярные сосуды), гибель и отторжение плодного яйца могут происходить на любом сроке беременности [29, 37].

Большая частота выявления бактериально-вирусной инфекции у женщин с ПНБ и ХЭ, изменения иммунологических показателей эндометрия, показателей системного иммунитета, свидетельствующих об активном воспалительном процессе, неудовлетворительный эффект комплексной терапии послужили основанием для назначения при беременности этим пациенткам IVIg.

По результатам течения и исходам беременностей проведена сравнительная оценка между группами.

При беременности введение IVIg проводилось при задержке менструации на 2 недели после определения сердцебиения у плода по данным ультразвукового исследования. Аллергических реакций на введение иммуноглобулина не было.

Анализ результатов течения и исхода беременностей показал, что назначение беременным с невынашиванием и наличием ХЭ в анамнезе IVIg на сроке до 8 недель способствует снижению частоты угрозы прерывания беременности (табл. 5).

У 47 % женщин в этой группе беременность протекала без признаков угрозы прерывания. Во время беременности, с учетом выявленных причин невынашивания и осложнений, пациентки получали различные препараты: антибактериальные, фолиевой кислоты, железа, системной энзимотерапии, магне В<sub>6</sub>, гестагены (дюфастон, микронизированный прогестерон), антиагреганты (курантил, кардиомагнил), антикоагулянты (фраксипарин, клексан, весел-дуэ-ф), флебодия-600, допегит, растительные уросептики, пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты.

У 98 % в 1-й группе и у 96,4 % во 2-й группе беременность закончилась срочными родами. У 2,0 % в 1-й группе и у 3,6 % во 2-й группе были преждевременные роды. Все дети живы. В 1-й группе выявлено снижение частоты преждевременных родов в 2,6 раза (в анамнезе — 5,1 %), тогда как во 2-й группе частота преждевременных родов осталась прежней — 3,6 %.

Таким образом, анализ результатов ведения беременностей показал, что женщинам с ПНБ, широким спектром аутоантител, ХЭ, с измененными иммунологическими показателями как системного, так и местного иммунного ответа показана внутривенная терапия препаратами иммуноглобулинов при беременности до первой волны инвазии трофобласта. Данная терапия способствует снижению активности воспалительного процесса в эндометрии, восстановлению регуляторных механизмов, обеспечивающих инвазию бластоцисты, развитие хориона, и уменьшает частоту угрозы прерывания беременности.

Иммуноглобулин человека для внутривенного введения может быть рекомендован для применения во время беременности.

## Литература

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // РМЖ. — 2006. — № 1. — С. 2–10. [Makatsariya AD, Bitsadze VO. Antifosfolipidnyy sindrom, geneticheskie trombofilii v patogeneze osnovnykh form akusherskoy patologii. *RMZh*. 2006;(1):2-10. (In Russ.)]
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М., 2002. [Sidel'nikova VM. Privychnaya poterya beremennosti. Moscow; 2002. (In Russ.)]
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. — М.: МИА, 2010. [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Nevynashivanie beremennosti. Moscow: MIA; 2010. (In Russ.)]
4. Хофмейр Дж.Ю., Нейлсон Д.П., Алфиревич З., и др. Кокрановское руководство: беременность и роды / Под ред. Г.Т. Сухих. — М., 2010. [Hofmeyr GJ, Neilson JP, Alfirievic Z, et al. A Cochrane Pocketbook: Pregnancy and Childbirth. Ed by G.T. Sukhikh. Moscow; 2010. (In Russ.)]
5. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999;11(5):435-439. doi: 10.1097/00001703-199910000-00004.
6. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Невынашивание беременности: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Podzolkova NM, Skvortsova MY, Sheveleva TV. Nevynashivanie beremennosti: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
7. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. — М.: РАМН, 2003. [Sukhikh GT, Van'ko LV. Immunologiya beremennosti. Moscow: RAMN; 2003. (In Russ.)]
8. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности: иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. [Tetrushvili NK. Rannie poteri beremennosti: immunologicheskie aspekty, puti profilaktiki i terapii. [dissertation] Moscow; 2008. (In Russ.)]
9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7. — № 2. — С. 62–65. [Sidel'nikova VM. Miscarriage: the present view of the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2007;7(2):62-65. (In Russ.)]
10. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с репродуктивной патологией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. [Shurshalina AV. Khronicheskii endometrit u zhenshchin s reproduktivnoy patologiyey. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ.)]
11. Otgonjargala B, Becker K, Batbaatar G, et al. Effect of *Mycoplasma hominis* and cytomegalovirus infection on pregnancy outcome: A prospective study of 200 Mongolian women and their newborns. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173283. doi: 10.1371/journal.pone.0173283.

12. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. [Borovkova EI. Vzaimodeystvie vozбудiteley infektsii s organizmom beremennoy kak faktor riska vnutriutrobnogo infitsirovaniya ploda. [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)]
13. Цинзерлинг В.А. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 5. — С. 81–87. [Tsincerling VA. Znachenie vnutriutrobnoy virusnoy infektsii v organnoy patologii detey grudnogo vozrasta. *Meditsinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal*. 2001;(5):81-87. (In Russ.)]
14. Coulam CB, Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):296-304. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01111.x.
15. Fukui A, Kamoi M, Funamizu A, et al. NK cell abnormality and its treatment in women with reproductive failures such as recurrent pregnancy loss, implantation failures, preeclampsia, and pelvic endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2015;14(4):151-157. doi: 10.1007/s12522-015-0207-7.
16. Huo Y, Xu Y, Wang J, et al. Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14048-14053. PMC4613051.
17. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, et al. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women - potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(5):349-357. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00808.x.
18. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. — СПб., 2009. [Mikhkina EA. Morfofunktsional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevynashivaniem beremennosti. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
19. Плужникова Т.А., Комаров Е.К. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. 61. — № 2. — С. 52–56. [Pluzhnikova TA, Komarov EK. Diagnosis and treatment of chronic endometritis in women with miscarriages in the past. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012;61(2):52-56. (In Russ.)]
20. Clark DA, Wong K, Banwatt D, et al. CD200-dependent and nonCD200-dependent pathways of NK cell suppression by human IVIG. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(2-3):67-72. doi: 10.1007/s10815-008-9202-9.
21. Kim DJ, Lee SK, Kim JY, et al. Intravenous immunoglobulin G modulates peripheral blood Th17 and Foxp3(+) regulatory T cells in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(5):441-450. doi: 10.1111/aji.12208.
22. Morikawa M, Yamada H, Kato EH, et al. Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46(6):399-404. doi: 10.1034/j.1600-0897.2001.d01-31.x.
23. Lee SK, Kim JY, Han AR, et al. Intravenous Immunoglobulin G Improves Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses with Cellular Immune Abnormalities. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(1):59-68. doi: 10.1111/aji.12442.
24. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34(6):333-337. doi: 10.1111/j.1600-0897.1995.tb00960.x.
25. Han AR, Ahn H, Vu P, et al. Obstetrical outcome of anti-inflammatory and anticoagulation therapy in women with recurrent pregnancy loss or unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68(5):418-427. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01178.x.
26. Ruiz JE, Kwak JY, Baum L, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits natural killer cell activity *in vivo* in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(4):370-375.
27. Сельков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15. — № 1. — С. 5–12. [Sel'kov SA, Sokolov DI, Chepanov SV Immunoregulatory effects of intravenous immunoglobulins. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(1):5-12. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-5-12.
28. Лазанович В.А., Просекова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16. — № 4. — С. 311–322. [Lazanovich VA, Prosekova EV. Intravenous immunoglobulins: mechanisms of therapeutic effects. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(4):311-322. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-311-322.
29. Han AR, Lee SK. Immune modulation of i.v. immunoglobulin in women with reproductive failure. *Reprod Med Biol*. 2018;17(2):115-124. doi: 10.1002/rmb.12078.
30. Патент РФ на изобретение № 2303267/ 08.06.2005. Михнина Е.А., Комаров Е.К., Хохлов П.П. Способ количественного определения концентрации антител, специфичных к антигену стромальных клеток эндометриальной ткани человека, в биологических жидкостях человека, содержащих специфические антитела. [Patent RUS № 2303267/ 08.06.2005. Mikhkina EA, Komarov EK, Khokhlov PP. Sposob kolichestvennogo opredeleniya kontsentratsii antitel, spetsifichnykh k antigenu stromal'nykh kletok endometrial'noy tkani cheloveka, v biologicheskikh zhidkostyakh cheloveka, soderzhashchikh spetsificheskie antitela. (In Russ.)]
31. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. — М.:

- МЕДпресс-информ, 2010. [Sidel'nikova VM. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyshivaniem: metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (In Russ.)]
32. Dingens AS, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):278. doi: 10.1186/s12884-016-1073-y.
  33. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
  34. Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56(1):9-18. doi: 10.1111/ajo.12408.
  35. Кравченко Л.В. Уровень цитокинов при Эпштейна — Барр инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 2. — С. 79. [Kravchenko LV. Level of cytokines at children in first mouths of life with the infection caused by the Epstein-barr virus. *Modern problems of science and education*. 2017;(2):79. (In Russ.)]
  36. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Савинков П.А., и др. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей // Детские инфекции. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 10–19. [Rybalkina TN, Karazhas NV, Savinkov PA, et al. The Importance of Herpesviruses in the Etiology of a Number of Infectious and Somatic Diseases of Children. *Detskie infektsii*. 2017;16(3):10-19. (In Russ.)]
  37. Тромбеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. — М.: МИА, 2011. [Trombemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey. Ed by A.D. Makatsariya. Moscow: MIA; 2011. (In Russ.)]

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Тамара Александровна Плужникова — канд. мед. наук, заведующая Центром диагностики, профилактики и лечения невынашивания беременности при СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Санкт-Петербург. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Елена Андреевна Михнина — д-р мед. наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** emikhnnina@yandex.ru.

Наталья Ивановна Давыдова — канд. мед. наук, начальник научно-исследовательской лаборатории клеточного и гуморального иммунитета. ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург. **E-mail:** davydova777@yandex.ru.

Лаура Джумбертовна Шогирадзе — врач акушер-гинеколог. СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 30», Санкт-Петербург. **E-mail:** laura-leona@yandex.ru.

Tamara A. Pluzhnikova — MD, PhD, the Head of the Center for Diagnosis, Prevention, and Treatment of Miscarriage affiliated with Maternity Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Elena A. Mikhnnina — MD, PhD, DSci (Medicine), Senior Researcher. The Scientific Advisory Department, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** emikhnnina@yandex.ru.

Natalia I. Davydova — MD, PhD, the Head of the Research Laboratory of Cellular and Humoral Immunity. All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** davydova777@yandex.ru.

Laura Dzh. Shogiradze — MD. St. Petersburg City Outpatient Clinic No. 30, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** laura-leona@yandex.ru.