

## НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Исследования проведены у 154 беременных с клиникой угрожающего и начавшегося выкидыша, а также у 16 здоровых беременных в I триместре. Изучены некоторые показатели иммунной системы (CD3, CD4, CD8, CD22), а также гормональной функции синцитиотрофобласта (ТБГ, ПЛ, ХГ). Изучение иммунного статуса у беременных с невынашиванием показало значительное снижение супрессорной активности и повышение активности хелперного звена иммунитета. После завершения терапии отмечено увеличение супрессорной активности и приближение лабораторных показателей к таковым, которые наблюдались у здоровых беременных женщин. Выявлено резкое снижение выработки плацентарного лактогена и бета-трофобластического глобулина у беременных с невынашиванием, сохранение низких показателей этих гормонов на протяжении всего процесса гестации. Эти данные следует рассматривать как проявление плацентарной недостаточности.

Достигнутые в последние годы успехи в эндокринологии и иммунологии позволяют с новых позиций оценивать роль гормональных факторов и иммунной системы при гестационном процессе, осложненном невынашиванием. В настоящее время многими исследователями показано, что ведущими причинами невынашивания беременности (НБ), особенно в ее ранние сроки, являются гормональные и иммунные нарушения [1, 8, 9]. Несмотря на большое число работ, посвященных изучению иммунного гомеостаза при НБ, данные, полученные в результате этих исследований, весьма разноречивы.

Развитие невынашивания гормонального генеза может быть обусловлено снижением функции синцитиотрофобласта с нарушением выработки хорионического гонадотропина (ХГ), плацентарного лактогена (ПЛ), трофобластического бета-гликопротеина (ТБГ) [3, 4]. В этих ситуациях при прогрессировании беременности развивается первичная плацентарная недостаточность, а ее клинические проявления наблюдаются в виде угрожающего и начавшегося выкидыша, замершей беременности. Так, по данным Е. А. Степаньковой [6], у 85% женщин с угрозой невынашивания беременности наблюдались изменения гормональной функции плацентарной системы. ХГ, ПЛ и ТБГ рассматривают маркерами нормального развития беременности. При снижении их выработки нарушается гестационный процесс, критическим проявлением которого является прерывание беременности [4, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей иммунной системы, и количественное определение ХГ, ПЛ и ТБГ как маркеров, от-

ражающих гормональный генез невынашивания беременности.

### Материал и методы исследования

Основную группу (2) составили 154 беременные, поступившие на лечение в отделение консервативной гинекологии родильного дома им. К. А. Гуткина с угрожающим и начавшимся выкидышем в I триместре беременности, группа сравнения (1) представлена 16 здоровыми беременными женщинами.

Определение бета-хорионического гонадотропина в крови производили с помощью иммуноферментного метода, основанного на принципе «сэндвича». Определение трофобластического бета-гликопротеида и плацентарного лактогена проводилось с помощью метода иммунодиффузии со стандартной тест-системой. Обследование иммунологических показателей проводилось у 42 женщин. Группу сравнения составили 12 здоровых беременных.

Количество Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «Высушенной капли»: CD3-антиген Т-клеток, CD4-антиген Т-хелперов, CD8-антиген Т-супрессоров, CD22-антиген В-клеток. Содержание иммуноглобулинов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1965) с расчетом их концентрации по программе «Имунодиффузия» Е. Л. Гельфгат (1986). Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа (R) по Пирсон. Данные

Показатели клеточного иммунитета (%) в периферической крови наблюдаемых женщин

Показатели	Группа	I триместр		II триместр	III триместр
		до лечения	после лечения		
CD8	1	27,67 ± 2,19 n = 12		20,72 ± 1,36 p < 0,01 n = 10	20,80 ± 1,11 n = 10
	2	19,37 ± 2,43*** n = 42,0	33,77 ± 3,24 p < 0,05 n = 42	28,25 ± 1,43* p1 < 0,01 n = 42	22,21 ± 1,08 p2 < 0,001 n = 35
CD3	1	47,00 ± 2,68 n = 12		48,81 ± 3,07 n = 10	47,20 ± 2,43 n = 10
	2	62,94 ± 2,19* n = 42	49,54 ± 1,95 p < 0,001 n = 42	48,03 ± 1,06 n = 42	51,33 ± 2,92 n = 35
CD4	1	40,00 ± 2,67 n = 12		31,34 ± 2,86 p < 0,05 n = 10	35,80 ± 3,09 n = 10
	2	52,94 ± 1,79** n = 42	45,84 ± 1,88 n = 42	41,58 ± 2,29 n = 10	27,91 ± 1,98*** p2 < 0,01 n = 35
CD22	1	28,66 ± 3,68 n = 12		29,59 ± 2,58 n = 10	24,60 ± 2,46 n = 10
	2	31,88 ± 1,70 n = 10	29,19 ± 1,52 n = 10	39,97 ± 1,64** p1 < 0,05 n = 10	32,39 ± 2,73*** p2 < 0,05 n = 10

Примечание: \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,05$  отличие от контрольной группы по триместрам.

Достоверность различий: p – после лечения, p1 – между I и II, p2 – между II и III триместрами беременности

обрабатывались с использованием статистического анализа Statgraphics/

### Результаты исследования и их обсуждение

Все беременные с угрожающим и начавшимся выкидышем получали комплексную терапию: постельный режим, психоэмоциональный покой, путем назначения настойки валерианы или пустырника, витаминотерапия-Е по 30 мг 3 р. в день, спазмолитическая терапия – но-шпа по 0,04 г. 2 р. или 3 р. в день, метацин 2% раствор по 1,0 мл 1 р. в сутки внутримышечно, гормональная терапия:

или масляный раствор прогестерона 1% – 1,0 мл в сутки внутримышечно или дюфастон (суточная доза по показаниям) с 7 недель беременности, прекращали после ликвидации симптомов угрозы или к моменту плацентации (12–14 недель беременности);

или раствор хорионического гонадотропина по 1500 МЕ–1000

МЕ в сутки с ранних сроков беременности и до купирования явлений угрозы прерывания беременности, затем дозу постепенно снижали до 1000 МЕ в неделю и на этой дозе продолжали до момента плацентации;

или сочетали введение хорионического гонадотропина с прогестероном или туриналом по описанным выше методикам;

физиотерапевтические методы: эндоназальная гальванизация или воротник по Щербаку по 14 сеансов на курс лечения.

У беременных с невынашиванием до начала терапии уровень CD3 (табл. 1) был значительно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), т. е. при клинике невынашивания беременности отмечена существенная активация Т-клеток. По завершении терапии было отмечено снижение CD3, по сравнению с 1-й группой беременных ( $p < 0,001$ ). Во II и III триместрах беременности уровень CD3 существенно не отличался от показателей группы сравнения.

При клинике угрожающего и начавшегося выкидыша у пациенток выявлено снижение CD8 в сравнении с 1-й группой ( $p < 0,001$ ). После лечения у беременных с невынашиванием отмечено резкое повышение CD8 ( $p < 0,05$ ). Во II триместре у беременных 2-й группы отмечено снижение CD8 в сравнении с результатами, полученными после лечения, однако этот показатель оставался более высоким, чем у здоровых беременных. В III триместре продолжалось снижение CD8 и его уровень приблизился к таковому у беременных 1-й группы. По данным В. И. Ашуровой [2], П. И. Фогел [7], активность Т-супрессоров у женщин с угрозой прерывания беременности была почти втрое меньше по сравнению со здоровыми беременными. Аналогичные результаты получены в исследовании В. М. Фролова с соавт. [8].

Эти данные позволяют предположить, что в генезе невынашивания беременности играет

## Содержание ТБГ (мкг/мл) в периферической крови беременных женщин

Группы беременных	I триместр		II триместр	III триместр
	до лечения	после лечения		
1	25,14 ± 7,49 n = 16		53,82 ± 12,04 p1 < 0,05 n = 15	107,64 ± 18,7 p2 < 0,05 n = 15
2	4,53 ± 0,33** n = 138	9,33 ± 0,62 p < 0,001 n = 138	24,50 ± 1,50 p1 < 0,001 n = 100	65,81 ± 3,24*** p2 < 0,001 n = 83

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$  отличие от контрольной группы

Достоверность различий –  $p$  – после лечения;  $p1$  – между I и II;  $p2$  – между II и III триместрами беременности

Таблица 3

## Содержание ПЛ (гамма/мл) в периферической крови беременных женщин

Группы беременных	I триместр		II триместр	III триместр
	до лечения	после лечения		
1	1,14 ± 0,14 n = 16		1,82 ± 0,12 p1 < 0,001 n = 15	5,27 ± 0,94 p2 < 0,001 n = 15
2	0 n = 138	0,05 ± 0,04** n = 138	1,17 ± 0,20 p1 < 0,001 n = 100	3,98 ± 0,39*** p2 < 0,001 n = 83

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$  отличие от контрольной группы

Достоверность различий –  $p1$  – между I и II;  $p2$  – между II и III триместрами беременности

Таблица 4

## Содержание ХГ (МЕ/мл) в периферической крови беременных женщин

Группы беременных	I триместр		II триместр	III триместр
	до лечения	после лечения		
1	171094,7 ± 19348,2 n = 16		78422,3 ± 7999,8 p1 < 0,001 n = 15	66427,2 ± 9587,5 n = 15
2	163993,1 ± 9141,7 n = 138	206493,4 ± 9421,5** p < 0,001 n = 138	78854,0 ± 10475,4 p1 < 0,001 n = 100	54250,6 ± 8117,9 p2 < 0,05 n = 83

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$  отличие от контрольной группы

Достоверность различий –  $p$  – после лечения;  $p1$  – между I и II;  $p2$  – между II и III триместрами беременности

роль нарушение супрессорной функции иммунной системы.

У беременных с невынашиванием на момент поступления выявлено достоверное увеличение CD4 в сравнении с 1-й группой ( $p < 0,01$ ). После купирования явлений угрозы прерывания беременности показатель CD4 снизился, но не до величин этого показателя в группе сравнения. Во II триместре у всех беременных, перенесших угрозу прерывания, уровень CD4 в сравнении с результатами здоровых беременных был повышен ( $p < 0,01$ ). В III триместре беременности у беременных с невына-

шиванием наблюдалось снижение показателя CD4, как относительно II триместра, так и в сравнении с показателем здоровых беременных ( $p < 0,01$ ).

Повышение содержания Т-хелперов (CD4) у беременных с невынашиванием отметили в своих исследованиях В. М. Фролов с соавт. [8].

Содержание В-лимфоцитов (CD22), отражающих гуморальное звено иммунной системы, у беременных с невынашиванием, как при клинике угрозы прерывания беременности, так и после завершения терапии не отличалось от

показателя беременных группы сравнения. Более значительное его повышение по сравнению с показателями 1-й группы отмечено во II и III триместрах беременности ( $p < 0,05$ ). Для оценки функциональной активности В-лимфоцитов проведено определение иммуноглобулинов А, М, G. Значимых изменений в содержании иммуноглобулинов нами не выявлено. Показатель IgA у пациенток 2 группы колебался от  $2,44 \pm 0,19$ – $2,46 \pm 0,26$  в течение гестационного периода и от  $2,18 \pm 0,38$ – $2,56 \pm 0,24$  у женщин в группе сравнения, IgM

от  $2,03 \pm 0,13$ – $1,96 \pm 0,08$  и  $2,10 \pm 0,24$ – $1,83 \pm 0,23$  соответственно, IgG от  $19,31 \pm 0,74$ – $18,97 \pm 0,51$  и  $18,60 \pm 2,55$ – $17,80 \pm 1,60$  соответственно. По данным ряда авторов [11], у беременных с невынашиванием концентрации IgG и IgM были достоверно снижены.

Таким образом, у беременных с невынашиванием к моменту госпитализации изменения в иммунной системе характеризуются активацией иммунологических показателей, которые проявляются повышением общего количества Т-лимфоцитов, снижением Т-супрессоров и увеличением Т-хелперов. После купирования клиники НБ в I и II триместрах отмечено значительное повышение супрессоров. Подобные изменения можно расценить как реакцию иммунного гомеостаза в виде выраженной мобилизации системы супрессорных механизмов, направленных на сохранение беременности.

У беременных при клинике угрожающего или начавшегося выкидыша отмечено резкое снижение уровня ТБГ (табл. 2) в сравнении с показателем 1-й группы ( $p < 0,01$ ). После купирования явлений угрозы прерывания у всех беременных отмечено повышение уровня ТБГ в 2–3 раза. По мере прогрессирования беременности у женщин с невынашиванием уровень ТБГ повышался, но оставался более низким, чем в 1-й группе. Аналогичные данные приводит ряд исследователей [4, 5]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение ТБГ может быть использовано в качестве прогностического теста, указывающего на нарушение гормональной функции синцитиотрофобласта и необходимость проведения корригирующей терапии.

У беременных с невынашиванием при поступлении плацентарного лактогена (ПЛ) (табл. 3) не определялся. После купирования явлений угрозы прерывания отмечено его появление только в очень низкой концентрации. В процессе гестации содер-

жание ПЛ оставалось более низким, в сравнении с показателями контрольной группы.

По данным Н. М. Мамедалиевой с соавт. [4], наибольшую информационную ценность при прогнозировании формирующейся первичной плацентарной недостаточности при невынашивании беременности имеет снижение уровня ПЛ более чем на 50% по сравнению с его физиологическим уровнем. Таким образом, наблюдаемые беременные с невынашиванием, по полученным результатам относятся в группу риска по первичной плацентарной недостаточности.

У беременных с невынашиванием при поступлении содержание ХГ (табл. 4) было достаточно высоким и достоверно не отличалось от показателя контрольной группы. После купирования явлений угрозы прерывания беременности отмечено повышение уровня ХГ ( $p < 0,05$ ). Уровень ХГ во II и III триместрах беременности у женщин с невынашиванием соответствовал таковому у беременных группы сравнения.

При привычном невынашивании беременности, самопроизвольном выкидыше Н. М. Мамедалиева, I. D. Fortman [4, 10] отмечали снижение выработки ХГ.

По нашим данным, у женщин с клиникой угрожающего или начавшегося выкидыша в I триместре отмечается существенное снижение выработки цитотрофобластом ТБГ и ПЛ, что можно использовать с диагностической и прогностической целью диагностики первичной плацентарной недостаточности.

Проводимая тактика ведения беременных с угрожающим и начавшимся выкидышем на протяжении гестации позволила нам получить рождение доношенных детей у 96,2% женщин. У беременных, которым не проводилась профилактика плацентарной недостаточности во II и III триместрах бе-

ременности, частота преждевременных родов составила 8,3%.

Таким образом, выявленные изменения в иммунной и гормональной системах у женщин с невынашиванием беременности подтверждают важность этих патогенетических аспектов в генезе невынашивания беременности. В связи с этим выявляется необходимость проведения профилактических курсов угрозы невынашивания и плацентарной недостаточности во II и III триместрах беременности.

## Литература

1. Айламазян Э. К., Комаров Е. К., Михнина Е. А. Регуляция функции яичников у больных с диффузным нетоксическим зобом и невынашиванием беременности ранних сроков. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 1. — С. 17–19.
2. Ашурова В. И. Современные методы профилактики и лечения привычного невынашивания беременности. // Медицинский журнал Узбекистана. — 1987. — № 1. — С. 7–9.
3. Борзова Н. Ю. Трофобластспецифический бета-гликопротеин в диагностике и прогнозировании гипотрофии плода у женщин с невынашиванием беременности. В сб. науч. тр.: Перинатальная охрана плода и новорожденного при невынашивании беременности. — М. Москва, 1989. — С. 24–26.
4. Мамедалиева Н. М., Бурлев В. А., Ситников В. Ф. и соавт. Состояние фетоплацентарной системы у беременных, страдающих привычным невынашиванием, на фоне комплексной терапии с применением метаболической коррекции. // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 7. — С. 22–26.
5. Побединский Н. М., Размахина Н. И., Александров Л. С. и соавт. Содержание трофобластического бета-1 гликопротеина и альфа-фетопропротеина в сыворотке крови при физиологически протекающей

- беременности.//Акушерство и гинекология. — 1991. — № 7. — С. 18–21.
6. Степанькова Е. А. Прогноз исхода своевременных родов для новорожденных, матери которых перенесли угрозу недонашивания. — Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 1990. — 24 с.
7. Фогел П. И. Клеточные факторы иммунитета при физиологическом течении беременности и невынашивании//Акушерство и гинекология. — 1982. — № 12. — С. 28–30.
8. Фролов В. М., Германов В. Т., Журавлева Н. В., Пересадин Н. А. Иммунные показатели при физиологической беременности и ее невынашивании.//Материнство и детство. — 1992. — N 2–3. — С. 34–35.
9. Чернышов В. П., Теличкун С. В. Субпопуляции лимфоцитов, специфические белки беременности при физиологической ранней беременности и раннем спонтанном аборте неясного генеза. В кн. Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья. — ВОЗ. ТОО «Гендальф». — М., 1995. — С. 164–169.
10. Fortman J. D., Herring J. M., Miller J. B., Hess D. L. et al. Chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone levels in baboons (*Papio anubis*) during early pregnancy and spontaneous abortion.//*Biol. Reprod.* — 1993. — V. 49. — N. 4. — P. 737–742.
11. Torry D. S., Mc Inture J. A., Mc Connachie P. R., Characterisation of immunoglobulin class and subclass response in secondary aborter sera.//*J. Reprod. Immunol.* — 1987. — V. 10. — N 1. — P. 33–42..