

## ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ АНТИГЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

**В исследовании сделана попытка раскрыть патогенетические механизмы, протекающие в плаценте беременных женщин с привычным невынашиванием при воздействии различных антигенных субстанций (инфекционных, гормональных, нарушения биохимических реакций, протекающих на мембранах синцития и эндотелии сосудов, связанных с воздействием АФАТ). Выявлены однотипные изменения, связанные с образованием ПИК различного состава, вызывающие иммунопатологические процессы в тканях плаценты. При повышенном содержании АКЛ в крови женщин с привычным невынашиванием, в плаценте наблюдается развитие дистрофических и некротических процессов в окружающей ткани, повышенное тромбообразование и инфаркты в плацентарной ткани, что приводит к развитию плацентарной недостаточности и к невынашиванию беременности. Выявление ПИК в плацентах женщин с НБ является маркером плацентарной недостаточности и биологическим индикатором нарушения репродуктивной функции женщин. Этиопатогенетическое лечение угрозы прерывания беременности улучшает исход беременности, подтвержденный иммуноморфологическими методами.**

*Невынашивание беременности является распространенной патологией. Причины невынашивания беременности (НБ) разнообразны. Наиболее часто к досрочному прерыванию беременности приводят инфекционные заболевания матери, особенно урогенитальная инфекция и гормональные нарушения [1, 3].*

*В настоящее время активно изучается роль аутоиммунных процессов и наличия антифосфолипидных антител в патогенезе НБ.*

*Известна важная патогенетическая роль иммунных реакций организма в возникновении и развитии ряда заболеваний. По современным представлениям, циркулирующий иммунный комплекс (ИК) принимает участие в патогенезе развития болезни в том случае, если, откладываясь в тканях, вызывает диффузное или локальное их повреждение за счет активации системы комплемента (ПИК) [5, 7].*

*Результатами инфекционных поражений половых путей у женщин, в частности хламидийной этиологии, является бесплодие, внематочная беременность, спонтанные аборт, преждевременные роды. НБ при этом связано с развитием воспаления в плаценте, что может приводить к инфицированию плода и его гибели [4].*

*Одним из факторов, вызывающих патологию беременности, является антифосфолипидный синдром (АФС) [11]. Роль антифосфолипидных антител (АФЛ) [12] в развитии акушерской патологии изучена недостаточно. Рецидивирующие тромбозы артериальных и венозных сосудов, тромбоцитопения и неблагоприятные исходы беременности (привычное невынашивание, не-*

*развивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, гипотрофия плода) служат основными клиническими симптомами антифосфолипидного синдрома [10]. Лабораторными признаками АФС являются обнаружение в сыворотке крови больных IgG или IgM антител к кардиолипину (АКЛ) [13]. Диагноз АФС основывается на наличии у больного одного клинического симптома и умеренного или высокого уровня АКЛ. Вместе с тем, стимулами к продукции АФАТ могут служить некоторые вирусы и бактерии. Даже при латентном течении инфекционного процесса в организме больного продуцируются ряд аутоантител (аАТ), в том числе — антиидиотипических к антителам, продуцируемым в ответ на возбудителя. Данные аАТ могут перекрестно реагировать с АФЛ и оказывать влияние на механизмы свертывания крови в различных сосудистых регионах, в том числе — в плаценте [12].*

*В настоящее время недостаточно изучены иммунопатологические процессы, происходящие в плаценте у женщин с АФАТ.*

*Важными патогенетическими факторами невынашивания беременности являются гормональные нарушения репродуктивной системы, в частности гиперандрогения (ГА) [1].*

*В последние годы достигнуты определенные успехи в вопросах патогенеза, диагностики и лечения гиперандрогении [6]. Вместе с тем, влияние иммунопатологических процессов, происходящих в плаценте на невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией (ГА) изучено недостаточно.*

Плацента является уникальным органом, обеспечивающим рост и развитие плода. Ее недостаточность часто приводит к невынашиванию беременности [8, 9].

Недостаточная изученность роли иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности при действии инфекционных факторов и наличия АФАт в крови беременных привела к необходимости исследования иммунологических реакций у женщин с данными нарушениями.

**Цель работы:** изучить иммуноморфологическое состояние плацент у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности с учетом причин НБ и исходов беременности.

### Материалы и методы

Изучение плацент проведено в 5 группах женщин:

I гр. — 80 женщин с генитальным хламидиозом, II гр. — 79 женщин с наличием АФАТ, III гр. — 34 женщины с двойнями, IV гр. — 25 женщин с гиперандрогенией, V гр. — 30 женщин с неосложненным течением беременности.

Возраст женщин колебался от 18 до 37 лет. У всех женщин беременность осложнилась угрозой прерывания.

Изучение биопсийного материала плацент проводилось с использованием иммуноморфологического, иммуногистохимического, электронномикроскопического, электронноиммуногистохимического методов исследования.

Иммуноморфологическое исследование плацент проводили с использованием прямой иммунофлюоресценции с применением сывороток против фибриногена и  $C_3$  фракции комплемента с титром (1:24), меченых ФИТЦ (производство НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи), моноклональных антител против глобулинов А, М, G, меченных ФИТЦ, с титром (1:10) — производство фирмы «Протеиновый контур», С.-Петербург. Исследование плацент

Рис. 1. Локализация IgM в ворсинах хориона. Генитальный хламидиоз. Метод прямой иммунофлюоресценции. Увел. 450x

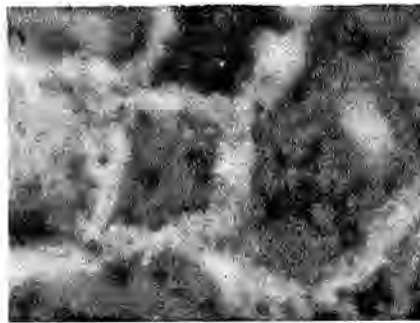
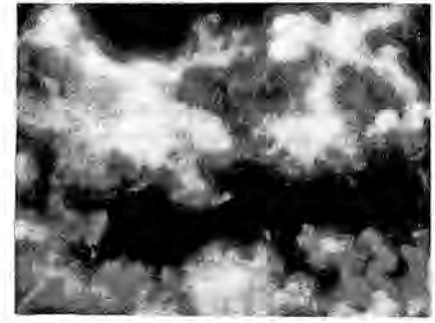


Рис. 2. Локализация IgG в ворсинах хориона. Генитальный хламидиоз. Метод прямой иммунофлюоресценции. Увел. 450x



проводили на криостатных срезах толщиной 5 мкм с последующей их обработкой по методу Gronenberger, 1988 и просмотром в люминесцентном микроскопе МЛ-4. Интенсивность люминесцентного свечения криостатных срезов плаценты, внеплацентарных оболочек, а также плацент женщин группы сравнения (в относительных единицах), проведены на микроскопе Люмам ИБ-1 (фирма ЛОМО, С.-Петербург). Для электронномикроскопического исследования плаценты использовали стандартные методы исследования. Гистологическое исследование проводили по общепринятой методике.

Для выявления АКЛ в сыворотке крови применяли иммунофлюоресцентный метод количественного определения антител. Исследование проводили на криостатных срезах предсердий быка толщиной 5 мкм, которые фиксировали на холоде в метаноле. Срезы обрабатывали сывороткой крови беременных женщин в различных разведениях (1:10; 1:20; 1:40; 1:80) и моноклональными антителами против IgA IgG, IgM, меченных ФИТЦ. Препараты просматривали в люминесцентном микроскопе МЛ-4.

### Результаты исследования и их обсуждение

Иммуноморфологическое исследование плаценты показало, что у здоровых беременных женщин ПИК в плаценте не обнаружен, отмечены лишь отдельные

глобулины без фиксации  $C_3$  фракции комплемента.

При наличии в половых путях беременных хламидийной инфекции (I группа) ПИК и фибриноген в плаценте обнаружен почти у половины женщин (табл. 1). Среди иммуноглобулинов в плацентах женщин с хламидиозом преобладали IgM и IgG (рис. 1, 2).

При иммуноморфологическом исследовании внеплацентарных оболочек при наличии хламидийной инфекции найден фибриноген и ПИК с высокой степенью люминесцентного свечения, а также иммуноглобулины IgM, IgG, IgA.

Методом электронной микроскопии выявлен хламидийный антиген во всех отделах плацентарной ткани — в синцитиотрофобласте, децидуальной ткани. В просвете кровеносных сосудов обнаружены погибшие клетки, имеющие хламидийными тельцами в виде включений, что может служить доказательством гематогенного пути передачи хламидийного антигена от матери к плоду [4].

Результаты иммуноморфологического исследования плаценты женщин с хламидийной инфекцией показали, что *Chlamydia trachomatis*, обнаруженная в плаценте, вызывает развитие иммунопатологического процесса, связанного с образованием патогенных иммунных комплексов, фиксированных в плаценте и состоящих из сочетания иммуноглобулинов IgM + IgG + IgA и фибриногена с фиксацией  $C_3$  фракции комплемента (рис. 3).

Частота (%) и состав патогенного иммунного комплекса плаценты при срочных и преждевременных родах и разных причинах невынашивания беременности

Время родоразрешения	Содержание ПИ					ПИК
	Фибриноген	С3	IgA	IgM	IgG	
(I группа)						
Срочные	36,6 ± 7,6	40,0 ± 7,2	30,0 ± 7,2	53,3 ± 7,8	40,0 ± 7,2	40,0 ± 7,2
Преждевременные	70,0 ± 7,2 <sup>xx</sup>	80,0 ± 3,3 <sup>xxx</sup>	70,0 ± 7,2 <sup>xxx</sup>	80,0 ± 3,3 <sup>x</sup>	60,0 ± 7,2 <sup>x</sup>	80,0 ± 3,3 <sup>xxx</sup>
(II группа)						
Срочные	76,5 ± 6,8	88,2 ± 4,8	17,6 ± 6,0	41,4 ± 7,5	47,0 ± 7,6	88,2 ± 4,8
Преждевременные	100 ± 0 <sup>xx</sup>	94,5 ± 4,3	62,5 ± 9,4 <sup>xxx</sup>	62,5 ± 9,4	44,2 ± 8,3	94,5 ± 4,3
(III группа)						
Срочные: I плод	62,5 ± 10,0	62,5 ± 10,0	41,6 ± 10,1	33,3 ± 9,5	45,7 ± 10,2	62,5 ± 10,0
II плод	50,0 ± 10,2	54,1 ± 10,1	37,5 ± 10,0	37,5 ± 10,0	33,3 ± 9,5	54,1 ± 10,2
Преждевременные I плод	90,0 ± 9,2	100 ± 00 <sup>x</sup>	30,0 ± 14,5	50,0 ± 15,9	60,0 ± 15,5	100 ± 00 <sup>x</sup>
II плод	80,0 ± 6,3	70,0 ± 14,5	10,0 ± 9,00	20,0 ± 6,3	40,0 ± 15,5	70,0 ± 14,5
(IV группа)						
Срочные: ОГА	87,5 ± 11,6	87,5 ± 11,6	25,0 ± 15,3 <sup>x</sup>	62,0 ± 17,1	37,5 ± 9,7	87,5 ± 11,6
СГА	33,3 ± 19,7	83,3 ± 15,2	0	66,6 ± 19,7	16,6 ± 15,2 <sup>x</sup>	83,3 ± 15,2
НГА	63,8 ± 14,5	54,5 ± 15,0	63,6 ± 14,5	45,4 ± 15,0	54,5 ± 15,0	54,5 ± 15,0

Примечание: Достоверность между срочными и преждевременными родами:  $p < 0,05$  —  $x$ ,  $p < 0,01$  —  $xx$ ,  $p < 0,001$  —  $xxx$  при ГА по сравнению с НГА. I группа — генитальный хламидиоз; II группа наличие АФАт; III группа — двойня; IV группа — гиперандрогения

При гистологическом исследовании морфологические изменения носили характер микросимптоматики. В базальной пластинке и межворсинчатом пространстве отмечались скопления лимфоидных элементов, плазматических клеток и макрофагов (рис. 4). Некоторые амниоциты, большие децидуальные клетки и синцитиальный эпителий ворсин хориона подвергались дистрофическим изменениям, нередко с вакуолизацией цитоплазмы. Такие изменения, наряду с очаговой гибелью синцитиотрофобласта и разрушениями базальных мембран ворсин хориона, выявлены при электрон-

но-микроскопическом исследовании (рис. 5). В межворсинчатом пространстве отмечается диссоциированное созревание ворсин хориона, особенно в периферических отделах плаценты. В некоторых наблюдениях отмечен очаговый внеплацентарный хориоамнионит.

Электронно-иммуногистохимическое исследование показывает локализацию  $C_3$  фракции компонента на мембранах микроворсинок синцитиотрофобласта, что может вызывать разрушение мембран синцития и приводит к постепенному повреждению базальных мембран плацентарного

барьера, создающего условия для проникновения инфекции в очаг воспаления [3, 4]. Повреждение мембранных структур плацентарного барьера при хламидийной инфекции способствует развитию плацентарной недостаточности.

В результате исследования в плацентах женщин II группы выявлен высокий процент фиксированных ИК, включающих  $C_3$  фракцию компонента — в 97,3%, фибриноген — в 89,8%, IgA и IgM — в 35,14%, IgG — в 45,95% случаев. В сыворотке крови этих женщин были выявлены АКЛ различных классов:

Рис. 3. Специфическое свечение  $C_3$  фракции компонента в плаценте. Генитальный хламидиоз. Метод прямой иммунофлюоресценции. Увел. 450х

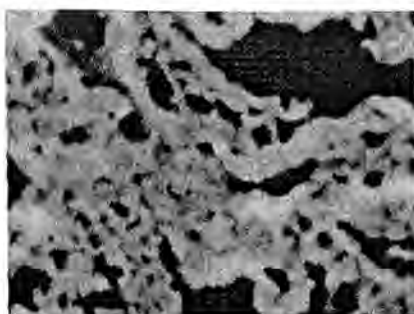


Рис. 4. Скопление лимфоидных элементов, плазматических клеток и макрофагов. Полутоновый срез. Увел. 1650х.

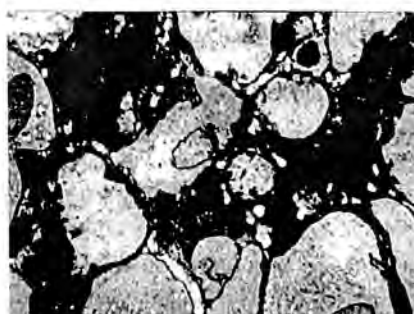
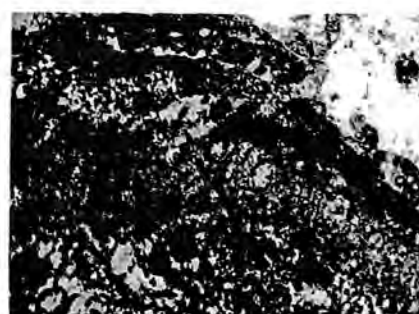


Рис. 5. Разрушение синцитиотрофобласта и утолщение базальной мембраны. Электронограмма. Увел. 12000х



Частота (%) и состав патогенного иммунного комплекса плаценты при разных методах лечения

Характер терапии	Содержание ПИ					ПИК
	Фибриноген	C3	IgA	IgM	IgG	
<i>I группа</i>						
Нелеченные			45,0 ± 7,8			
Антибактериальный	36,6 ± 7,6 <sup>xxx</sup>	40,0 ± 7,7 <sup>xxx</sup>	30,0 ± 7,2	53,5 ± 7,8 <sup>xxx</sup>	40,0 ± 7,7 <sup>xxx</sup>	40,0 ± 7,7 <sup>xxx</sup>
<i>II группа</i>						
Традиционные	100 ± 00	94,5 ± 2,8	62,5 ± 5,7	62,5 ± 5,7	44,2 ± 5,8	94,5 ± 2,8
Курантил	80,9 ± 7,2 <sup>xx</sup>	73,8 ± 8,1 <sup>xx</sup>	20,0 ± 3,6 <sup>xxx</sup>	45,2 ± 9,1	54,4 ± 9,0	73,8 ± 8,1 <sup>xx</sup>
Вобэнзим	50,0 ± 15,9 <sup>xx</sup>	30,0 ± 14,5 <sup>x</sup>	0	20,0 ± 6,3 <sup>xxx</sup>	0	
Фраксипарин	78,5 ± 7,0 <sup>xx</sup>	85,7 ± 9,1	42,1 ± 13,1	35,7 ± 12,8	42,1 ± 13,1	85,7 ± 9,1

Примечание: достоверность по сравнению с показателями под цифрой «1»:  $p < 0,05$  – x;  $p < 0,01$  – xx;  $p < 0,001$  – xxx. I группа – генитальный хламидиоз; II группа – наличие АФАт

51,35% случаев к IgA, в 56,76% к IgM, в 78,38% случаях к IgG. 70% женщин, у которых выявлен высокий уровень антител, имели крайне неблагоприятные исходы беременности (неразвивающаяся беременность, спонтанные аборт, антенатальная гибель плода).

Наличие высокого уровня антител к кардиолипину (классов IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови беременных является неблагоприятным прогностическим признаком. По данным морфологического исследования, во всех случаях наличия фиксированных ИК в плаценте обнаружена хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность.

Иммунорфологическое исследование плацент женщин, страдающих надпочечниковой формой ГА (IV группа), выявило высокий уровень C<sub>3</sub> фракции комплемента наиболее выраженный в периферических отделах плаценты (90,91%). При идентификации классов иммуноглобулинов в наибольшем количестве обнаруживали IgM: 63,64% и 72,73% в центральной и периферической частях соответственно; 54,55% – в оболочках. IgG – 45,45% в плаценте и 27,27% в оболочках. При данной форме гормональных нарушений иммунопатологический процесс в плаценте вызывается иммунными комплексами с фиксацией C<sub>3</sub> фракции комплемента и системой иммуноглобулинов

IgM+IgG, что свидетельствует об острой форме иммунологического воспаления на фоне хронического процесса. При яичниковой форме ГА во всех отделах плаценты и во внеплацентарных оболочках отмечена высокая встречаемость C<sub>3</sub> фракции комплемента – 87,5% в плаценте и 62,5% в оболочках, а также высокий процент встречаемости фибриногена как маркера повышенной проницаемости. В отличие от надпочечниковой формы в иммунопатологическом процессе участвуют все три глобулина, включая IgA – 25%, 37,5% в плаценте и оболочках соответственно; IgM во всех отделах последа обнаружен в одинаковом проценте наблюдений и равен 62,5%; IgG обнаружен в 37% в центральной части, 50% – в периферических отделах и в 80% – в оболочках.

Во всех отделах плаценты при смешанных формах ГА отмечается наиболее высокий процент C<sub>3</sub> фракции комплемента в 83,3% в плаценте, а во внеплацентарных оболочках его встречаемость отмечена лишь в 16,6% случаев. При идентификации классов глобулинов в наибольшем числе наблюдений обнаруживаются IgM – 66,6% в центре и по периферии, в 33,3% – во внеплацентарных оболочках. При этом IgA не выявлены. IgG – выявлены в 16,6% случаев в плаценте, тогда как во внеплацентарных оболочках IgG не обнаружены.

При всех формах ГА в плаценте женщин с привычным невынашиванием отмечен высокий процент ИК с фиксацией C<sub>3</sub> фракции комплемента, как фактора патогенности, включающих IgM и IgG, что свидетельствует об аутоиммунных нарушениях, возникающих в организме беременных и обострении иммунопатологического процесса в плаценте, который развивается на фоне гормонального дисбаланса.

В III группе женщин с двойнями частота ПИК при родоразрешении в срок составила у I плода – 62,6%, у II плода – 54,1%; фибриногена – 62,4% и 50% соответственно; IgA – 41,6% у I плода и 37,7% – II плода; IgM – 37,5% и 33,3% соответственно; IgG – 45,7% и 33,3%. Таким образом, у II плода иммунологические показатели были снижены.

При преждевременных родах количество иммунологических депозитов увеличивалось. У I плода ПИК достигал 100%, фибриноген 90%, IgA – 30%, IgM – 50%, IgG – 60%. У II плода данные показатели были ниже в 2 раза.

По-видимому, иммунопатологические процессы, возникающие в плаценте при отложении ПИК на мембранных структурах, нарушают кровоснабжение плода и приводят к преждевременным родам.

Как видно из табл. 1, при разных причинах невынашивания при

Исходы беременности у женщин при наличии АФАТ в анамнезе и при настоящей беременности при разных методах лечения

Исходы беременности	Курантил		Вобэнзим		Фраксипарин		Традиционная терапия	
	I-122	II-51	I-132	II-43	I-41	II-14	1-121	2-35
	%	%	%	%	%	%	%	%
Спонтанные аборт	32,8 ± 4,2	3,9 ± 1,2	71,1 ± 5,30	—	17,0 ± 5,8	—	85,9 ± 3,7	14,3 ± 6,2 <sup>xxx</sup>
Из них I триместр	13,1 ± 3,1	3,9 ± 1,2	34,8 ± 5,90	—	17,0 ± 5,8	—	25,6 ± 5,0	
II триместр	19,7 ± 3,6	—	36,3 ± 6,10	—	—	—	60,3 ± 7,7	14,3 ± 6,2 <sup>xxx</sup>
Неразвивающаяся беременность	15,6 ± 3,2	3,9 ± 1,2	24,9 ± 5,00	—	77,6 ± 6,5	21,0 ± 10,9 <sup>xxx</sup>	9,7 ± 3,1	
Из них I триместр	15,6 ± 3,2	3,9 ± 1,2	6,0 ± 2,10	—	36,6 ± 7,3	—	8,2 ± 2,8	
II триместр	—	—	18,9 ± 4,30	—	41,0 ± 7,6	21,0 ± 10,9	1,7 ± 1,3	
Антианатальная гибель (28–32 нед)	12,5 ± 5,9	9,8 ± 4,6	60,0 ± 7,70	—	100,0	—		
Преждевременные роды	22,9 ± 3,8	23,4 ± 6,2	3,0 ± 1,74	6,9 ± 3,9	5,0 ± 3,4	58,0 ± 13,1 <sup>xx</sup>	2,5 ± 1,5	34,3 ± 9,6 <sup>xxx</sup>
Срочные роды	9,8 ± 2,7	51,7 ± 5,2 <sup>xxx</sup>	1,0 ± 0,75	93,1 ± 3,9 <sup>xxx</sup>	—	21,0 ± 10,9	1,7 ± 1,3	51,4 ± 3,0 <sup>xxx</sup>

Примечание: I — число беременностей в анамнезе; II — число женщин с настоящей беременностью;

3 — достоверность между 1 и 2 группами,  $p < 0,05$  — x,  $p < 0,01$  — xx,  $p < 0,001$  — xxx

генитальной инфекции, наличие антифосфолипидных антител, многоплодии, гиперандрогении даже при родоразрешении в срок на базальной мембране сосудов ворсин хориона в синцитиотрофобласте определялась фиксация  $C_3$  фракции компонента (рис. 6), частота которого колебалась при срочных родах от 40% до 87,5% (при овариальной форме гиперандрогении) (ОГА). Если роды наступали преждевременно, то частота выявления ПИК и фибриногена были в 1,5–2 раза выше, чем при срочных родах. Также достоверно чаще ПИК включал иммуноглобулины.

В группе женщин с наличием АФАТ и родоразрешившихся в срок ПИК,  $C_3$  фракцией компонента и фибриноген обнаружены в высоком проценте наблюдений (табл. 1). Среди иммуноглобулинов преобладали IgM и IgG. При преждевременных родах фибриноген в плаценте определялся в 100% случаев. При этом возрастала частота обнаружения ПИК. Наряду с наличием иммуноглобулинов IgM и IgG, в три раза чаще обнаруживался IgA.

Изучение частоты наличия ПИК и его характера при двой-

нях при срочных родах достоверных различий между первым и вторым плодом не выявлено (табл. 1). Их показатели приближались к данным, полученным при срочных родах у женщин с хламидийной инфекцией. Возможно, это объясняется высокой частотой инфицирования этих женщин *Chlamydia trachomatis*.

При преждевременных родах у первых плодов при двойне достоверно выше была частота обнаружения ПИК и увеличивалось содержание фибриногена. При наличии гиперандрогении у женщин, родивших в срок, оказалось, что наименьшая частота обнаружения ПИК и других иммунологических депозитов была при надпочечниковой гиперандрогении. Это, по-видимому, объясняется тем, что беременные с НГА получали при беременности терапию кортикостероидами.

Выявление фибриногена в разных исследуемых группах было аналогично.

В ряде случаев при срочных родах у женщин с хламидиозом, ОГА и СГА преобладали иммуноглобулины M.

Как видно из табл. 1, при срочных родах и разных причинах невынашивания наблюдалось

преобладание одного или нескольких иммуноглобулинов, входящих в ПИК, остальные иммуноглобулины были в меньшем количестве. Сочетание IgM и IgG наблюдалось при хламидиозе и АФАТ; IgA и IgG — при двойне и НГА. Преобладание одного иммуноглобулина IgM в составе ПИК отмечено при ОГА. Следовательно, даже при доношенной беременности и родоразрешении живым ребенком в плаценте наблюдался ПИК, что свидетельствовало о наличии плацентарной недостаточности.

При угрозе прерывания беременности проводилось этиопатогенетическое и симптоматическое лечение. Антибактериальная терапия по поводу хламидиоза проведена у 40 беременных, терапия при наличии АФАТ включала у 51 женщины — курантил, 43-х — вобэнзим, 14-ти — фраксипарин, 35-ти — традиционная терапия.

Иммунорфологическое состояние плаценты изучено при использовании для лечения различных лекарственных препаратов. Оказалось, что частота и состав иммунологических депозитов, входящих в ПИК, были неодинаковы при разных методах лечения.

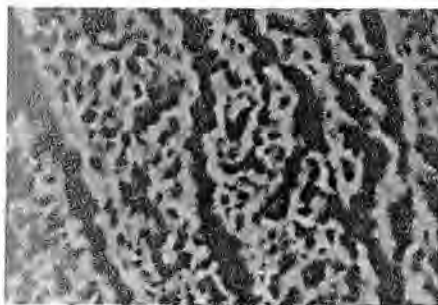
Рис. 6. Отложение СЗ фракции комплемента в базальной мембране синцития трофобласта. Электронограмма. Увел. 12000х



Как видно из табл. 2, наилучшие результаты получены при включении в комплексную терапию вобэнзима, который применяли по 5 драже 3 раза в день в течение 10–14 дней во II–III триместрах беременности. Частота преждевременных родов оказалась наименьшей из всех групп (табл. 3). Высокая эффективность системной энзимотерапии вобэнзимом подтвердилась иммуноморфологическим состоянием плаценты. ПИК обнаруживался в плаценте в 3 раза реже, чем при традиционной терапии, фибриноген выявлялся реже, а из иммуноглобулинов присутствовал только IgM в небольшом количестве (табл. 2). Это сопровождалось снижением антител к кардиолипину в крови. Так, если у женщин, получивших традиционную терапию встречаемость ПИК в центральной части плаценты была 72,7% и в периферической 95,4%, то у женщин, лечившихся вобэнзимом, она составила всего 10–20%.

Самый тяжелый контингент женщин с наличием АКЛ представляла группа, получающая низкомолекулярный гепарин-фраксипарин, который назначался в виде инъекций в подкожную клетчатку живота в дозе 0,3–0,6 мл курсами по 10–14 дней в сроке 9–12, 16–24 и 28–32 недели. Все женщины, начиная с 6–7 недели, получали аспирин (Bayer) в дозе 100 мг/сутки. Лечение аспирином проводили в период до и после курсов фраксипарина вплоть до родоразрешения.

Рис. 7. Специфическое свечение АКЛ у женщин с невынашиванием беременности. Метод непрямой иммунофлюорисценции. Увел. 450х



Как видно из табл. 3, из 41 беременности у бывших в анамнезе 14 женщин, получавших фраксипарин при настоящей беременности, лишь у 5% из них (2-х женщин) произошли преждевременные роды, закончившиеся в 28–30 недель антенатальной гибелью плодов. Каждая шестая предшествующая беременность (17%) завершилась самопроизвольным абортom. Подавляющее число беременностей (77,0%) прекратило свое развитие в I или II триместре. Следовательно, это была группа с классическим антифосфолипидным синдромом (АФС). Лечение фраксипарином и аспирином оказалось эффективным. Лишь 3 беременности (21%) остановились в развитии в 17, 21 и 33 недели. Все остальные женщины родили живых детей, антенатальной смерти плодов не было.

При выкидышах и наличии АФАт в крови ПИК и фибриноген выявлялись в 100%. Иммуноглобулины представлены IgM и IgG в высоком проценте наблюдений.

Проведенные исследования подтвердили эффективность лечения фраксипарином и аспирином [2], при исследовании плаценты иммуноморфологическим методом. Несмотря на то что частота обнаружения ПИК в плаценте почти не изменилась, фибриноген выявлен достоверно в меньшем проценте, чем в плацентах женщин, получавших традиционную терапию. Наблюдалась тенденция к уменьшению IgM и IgA (табл. 2).

При лечении курантилом исходы настоящей беременности были значительно лучше, чем предыдущих (табл. 3). Клинические результаты подтверждаются иммуноморфологическим исследованием плаценты. Оказалось, что частота обнаружения ПИК в плаценте, фибриногена, IgA были достоверно меньше, чем при терапии угрозы прерывания беременности без использования средств, направленных на улучшение реологических свойств крови (табл. 2).

Установлено, что у женщин, перенесших угрозу прерывания беременности, независимо от причин ее возникновения даже при срочных родах в плаценте обнаруживаются признаки иммуноморфологических повреждений. При наступлении преждевременных родов частота патогенных иммунных комплексов увеличивается. Это доказывает их основную роль в неблагоприятных исходах беременности при наличии генитальной инфекции, АФАт в крови в других исследуемых группах.

При гистологическом исследовании плацент женщин, перенесших угрозу прерывания беременности, установлена хроническая плацентарная недостаточность (ПН). При родоразрешении в срок она составляет 45% и выявляется в субкомпенсированной форме легкой степени. При преждевременных родах ПН обнаружена в 2 раза чаще (92,7%). Из них субкомпенсированная форма легкой степени имеет место в 51,2%, тяжелой — 43,9% и в декомпенсированной форме — 4,9%.

### Заключение

В результате исследования сделана попытка раскрыть механизм патогенетических изменений, протекающих в плаценте у женщин с привычным невынашиванием. Выявление патогенных иммунных комплексов, фиксированных на мембранных структурах плацентарной ткани, включающих мембраны сосудов, капил-

ляров ворсин хориона, а также мембраны клеток синцитиотрофобласта, свидетельствует о развитии иммунопатологического процесса в тканях плаценты. Выявление АКЛ усиливает иммунопатологическое состояние плаценты, сопровождается развитием инвазивно-дистрофических процессов, ведущих к гибели синцитиотрофобласта и массивному отложению фибриноида, усиленному тромбообразованию и инфарктам плацентарной ткани. Все эти процессы приводят к развитию плацентарной недостаточности. Выявление в плаценте женщин с НБ ПИК является маркером плацентарной недостаточности и биологическим индикатором нарушения репродуктивной функции женщины.

Этиопатогенетическое лечение угрозы прерывания беременности улучшает исход беременности, подтвержденный иммуноморфологическими данными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова Т. П. Роль гиперандрогении в невынашивании беременности автор//Автореферат дис... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — С. 24.
2. Гениевская М. Г., Макацария А. Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом//Акуш. и гинекол. — 2002. — №1. — С. 24–27.
3. Зубжицкая Л. Б. Иммунные комплексы в плаценте и в сыворотке крови как биологические индикаторы экологических и других неблагоприятных воздействий на беременную женщину//Автореферат дис... док. биол. наук. — М., 1996. — С. 35
4. Зубжицкая Л. Б., Айламазян Э. К., Парусов В. Н., Кошелева Н. Г., Семенов В. В., Михнина Е. А. Выявление *Chlamidia trachomatis* в плаценте методом электронной микроскопии и патогенное влияние иммунных комплексов на плацентарный барьер//Вестн. росс. ассоц. акуш.-гинекол. — 1997. — № 1. — С. 24–29.
5. Константинова Н. А. Иммунные комплексы и повреждения тканей. — М.: Медицина, 1996.
6. Кошелева Н. Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза//Вестн. росс. ассоц. акуш.-гинекол. — 1996. — № 3. — С. 45–51.
7. Кузник Б. И., Васильева Н. В., Цибилов П. Н. Иммуногенез, гомеостаз и специфическая резистентность организма. — М., 1989. — 320 с.
8. Савельева Г. М., Федорова М. В., Клименко П. А., Сичинова Л. Г. Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
9. Федорова М. В., Калашникова Е. П. Плацента и ее роль при беременности — М.: Медицина, 1986.
10. Gromiko G. L., Zubzitskya L. B., Starovoitov V. A. The study of types and titres of anticardiolipin antibodies in women with adverse pregnancy outcomes//XVIF go world cougoess abstat. — 2001. — 1994.
11. Hughes G. R. V., Harris E. N., Gharavi A. E. The anticardiolipin syndrome//J. Rheumatol. — 1986. — N 13. — P. 486–489
12. Lockshin M. D. Antiphospholipid antibody balies, blood care clots, biology//JAMA. — 1997. — v. 227. — N 19. — H. 1549–1551.
13. Salafia C. M., Cowchock F. S. Placental and antiphospholipid antibodies: a descioptive study//Am. J. of Perinatology. — 1997. — N 8. — P. 435–447.