

# ИММУННЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

## IMMUNE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH NON-DEVELOPING PREGNANCY

**S. Kerimova  
I. Manukhin  
T. Kraposhina**

*Summary.* In this study, cytokines, immunoglobulins of various classes were studied, the state of antiendotoxin immunity was assessed in 98 patients with a diagnosis of non-developing pregnancy with gestation terms from 5 to 12 weeks and in 30 women with normal pregnancy who were given artificial termination of pregnancy for similar terms as a group control. The results of the study showed that a change in the state of antiendotoxin immunity occurs in patients with a non-developing pregnancy. Therefore, the study confirms the need to correct anti-endotoxin immunity in order to prepare for the onset of the next pregnancy.

*Keywords:* undeveloped pregnancy, cytokines, antiendotoxin immunity.

**Керимова Саида Пирбалаевна**

Аспирант, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова  
ksp-91@list.ru

**Манухин Игорь Борисович**

Д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А. И. Евдокимова  
katemanu@mail.ru

**Крапошина Татьяна Павловна**

К.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова  
martinas2008@mail.ru

*Аннотация.* В данном исследовании были изучены показатели цитокинов, иммуноглобулинов различных классов, произведена оценка состояния антиэндотоксического иммунитета у 98 больных с диагнозом неразвивающаяся беременность сроками гестации от 5 до 12 недель и у 30 женщин с нормально протекающей беременностью, которым проводилось искусственное прерывание беременности аналогичных сроков в качестве группы контроля. Результаты исследования показали, что у больных с неразвивающейся беременностью происходит изменение состояния антиэндотоксического иммунитета. Таким образом, исследование подтверждает необходимость коррекции антиэндотоксического иммунитета с целью подготовки к наступлению последующей беременности.

*Ключевые слова:* неразвивающаяся беременность, цитокины, антиэндотоксический иммунитет.

**Н**еразвивающаяся беременность представляет собой один из вариантов невынашивания беременности. На сегодняшний день частота неразвивающейся беременности составляет 45–88,6% [1]. Следует обратить внимание, что ситуация осложняется и тем, что общее и репродуктивное здоровье женщин детородного возраста ухудшилось в последнее десятилетие, что не позволяет им выносить и родить здорового ребенка. По данным литературы выявлено, что каждые 5 лет количество женщин, способных родить ребенка, снижается на 20% [2]. Необходимо помнить и о том, что смертность новорожденных детей в первые 24 часа их жизни составляет 25–45%.

Важно обратить внимание на то, что за последние 20 лет количество абсолютно здоровых молодых женщин снизилось с 28,3% до 6,3%, а среди школьниц 75% име-

ют хронические заболевания, которые в будущем могут негативно отразиться на их репродуктивной функции [2].

Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция занимает ведущую роль в этиологии неразвивающейся беременности, а хронический эндометрит лежит в основе патогенеза данной патологии. Возникающие изменения при хроническом эндометрите нарушают процессы имплантации и плацентации, формируют патологический ответ на беременность, что влечет за собой ранние репродуктивные потери [3].

Важно отметить, что за последние десятилетия была выявлена роль липополисахарида (эндотоксина), в особенности кишечного происхождения, в механизмах формирования хронических воспалительных реакций. На фоне эндотоксинемии происходит активация анти-

эндотоксинового иммунитета, который является важной составляющей иммунной системы [4].

Изменения показателей антиэндотоксинового иммунитета и «ранних» цитокинов могут свидетельствовать об их важной роли в формировании хронического воспалительного процесса в полости матки.

Целью исследования явилось изучение иммунного гомеостаза при неразвивающейся беременности ранних сроков гестации, определение роли хронического эндометрита в патогенезе неразвивающейся беременности.

### Обследуемые больные и методы исследования

Возраст 98 обследуемых пациенток с диагнозом неразвивающейся беременности со сроками гестации от 5 до 12 недель составил  $25,3 \pm 3,1$  лет. Они вошли в основную группу. В качестве группы контроля провели обследование 30 пациенткам с нормально протекающей беременностью таких же сроков гестации.

При обследовании пациенток изучались анамнестические, лабораторные (клинические, биохимические, бактериоскопические) данные, а также проводились специальные методы исследования.

Содержание IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  в образцах сыворотки периферической крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия): Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ и альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ. Определение концентрации IgG, IgA, IgM в сыворотке периферической крови проводили турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе АБХФк (Россия) с применением коммерческих наборов в соответствии с инструкцией производителя (Human, Германия).

Антиэндотоксиновый иммунитет оценивался при помощи метода СОИС-ИФА (скрининг-оценка иммунного статуса человека), основанного на определении в сыворотке периферической крови антиэндотоксиновых антител к наиболее общим антигенным детерминантам липополисахарида, а точнее: к Re-гликолипиду, содержащему липид-A и три остатка кетодезоксиоктулоновой кислоты, входящему в состав липополисахаридов всех грамотрицательных бактерий; и липополисахарид E.coli 014, который содержит антиген Кузина (общий антиген энтеробактерий).

Повторное определение состояния антиэндотоксинового иммунитета, а также IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$ , IgG, IgA, IgM проводилось больным с неразвивающейся бере-

менностью и пациенткам контрольной группы спустя 3 месяца после опорожнения полости матки, проведения антибактериальной и иммунокорректирующей терапии.

### Результаты исследования

У больных с неразвивающейся беременностью были выявлены в анамнезе следующие гинекологические заболевания: эндометриоз (30,6%), полипы слизистой цервикального канала (23,5%), полипы эндометрия (21,4%), аномальные маточные кровотечения (10,2%), миома матки малых размеров (14,3%). В группе контроля встречались такие же гинекологические заболевания, однако показатели были значительно ниже: 23,4%; 3,3%; 0,0%; 16,7%; 26,7% соответственно.

Из анамнеза было выяснено, что у больных с неразвивающейся беременностью перенесенные воспалительные заболевания гениталий встречались чаще, чем у пациенток контрольной группы. В основной группе кольпит составил 46,9%, цервицит 44,9%, бактериальный вагиноз 8,2%, сальпингоофорит 18,4%. В группе контроля показатели этих же заболеваний отличались и составили: 13,3%, 10,0%, 6,7%, 6,7% соответственно.

При анализе анамнеза было установлено, что возрастает количество повторнوبرеменных с неразвивающейся беременностью: среди пациенток с неразвивающейся беременностью 63,3% составили повторнوبرеменные женщины; в группе контроля 40% повторнوبرеменных, 60% первобеременных. В основной группе искусственным прерыванием беременности по желанию больной закончились предыдущие беременности у 40,8% больных, самопроизвольным выкидышем — у 33,7%, физиологическими родами — у 14,3%. Эти же показатели в группе контроля составили 6,7%, 10% и 23,3% соответственно. Таким образом, в группе с неразвивающейся беременностью частота прерывания беременности по желанию пациентки и самопроизвольных выкидышей выше, чем в группе контроля.

При изучении микрофлоры мазка отделяемого из влагалища у больных с диагнозом неразвивающаяся беременность нормоценоз встречался в 6 (6,1%) наблюдениях, тогда как в контрольной группе его показатель составил 90% (27 случаев наблюдений) всех женщин с нормально протекающей беременностью. У 8 (8,2%) больных основной группы выявлен бактериальный вагиноз, 20 (20,4%) — вульвовагинальный кандидоз; в группе контроля эти же показатели составили 1(3,3%) и 0(0,0%) случаев соответственно. Неспецифический вагинит диагностирован в 64 наблюдениях с неразвивающейся беременностью, что составило 65,3%, тогда как у женщин с нормально протекающей беременностью — в 2 (6,7%) случаях.

ПЦР-тест видового состава возбудителей из цервикального канала показал высокую частоту обнаружения у пациенток с неразвивающейся беременностью возбудителей, ассоциированных с инфекциями, передающимися половым путем: инфицированность *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *N.gonorrhoeae*, *Trich. vaginalis*, ВПГ I, II типов, ЦМВ составила 10,2%, 18,4%, 1,0%, 2,0%, 3,1%, 3,1% соответственно, что не отмечалось у женщин с нормально протекающей беременностью. По данным ПЦР-теста частота выявления *Ureaplasma urealyticum* в цервикальном канале у больных с неразвивающейся беременностью превышала уровень инфицированности у пациенток группы контроля: 27,6% и 3,3% соответственно. Вирус папилломы человека в основной группе больных составил 23,5%, а группе контроля 6,7%.

Анализ видового состава возбудителей в образцах соскоба эндометрия и тканей плодного яйца у больных с диагнозом неразвивающаяся беременность при помощи ПЦР-диагностики показал, что во всех наблюдениях обнаружена внутриматочная персистирующая инфекция: *Chlamydia trachomatis* выявлена у 38,8% больных, *Ureaplasma urealyticum* у 24,5%, *Mycoplasma genitalium* — 19,4%, *N.gonorrhoeae* — 1,0%, ВПГ I, II типов — 7,1%; ЦМВ — 2,0%, аденовирус — 1,0%.

Также в ходе исследования была проведена оценка состояния гуморального звена антиэндоксинного иммунитета. У 62,5% больных с диагнозом неразвивающаяся беременность была отмечена незначительная активация иммунной системы, адекватный иммунный ответ, что допускает наличие вялотекущих заболеваний бактериальной природы органов малого таза. У 37,5% больных с начальными признаками снижения иммунного ответа, что говорит о высокой вероятности наличия хронических вирусных заболеваний, о воспалительных заболеваниях бактериальной природы. По результатам СОИС-ИФА средние показатели антиэндоксинного иммунитета у больных основной группы были следующими: Анти-Г-ЛПС составил 166,83±3.64 ед.опт.пл., Анти-О-ЛПС 461,36±18,85 ед.опт.пл. Тогда как в группе контроля среднее значение Анти-Г-ЛПС составило 194,2±1,91 ед.опт.пл., Анти-О-ЛПС 388,67±1,02 ед.опт.пл. ( $p < 0,001$ ).

Изучение показателей цитокинов, показал, что при неразвивающейся беременности уровень IL-1 $\beta$ , IL-6 составил 1,34±0,19 пг/мл и 1,42±0,15 пг/мл соответственно. В группе контроля IL-1 $\beta$  составил 0,823±0,02 пг/мл, IL-6 3,02±0,7 пг/мл ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Также при неразвивающейся беременности наблюдалось увеличение TNF $\alpha$ , среднее значение которого составило 3,59±0,1 пг/мл, тогда как в группе контроля его показатели составили 2,67±0,2 пг/мл ( $p < 0,001$ ). Можно отметить зависимость изменения состояния антиэндоксинного иммунитета

и увеличения TNF $\alpha$  в сыворотке крови. Следует обратить внимание на то, что уровень IL-6 в основной группе ниже в 2,13 раз по сравнению с группой контроля, тогда как именно он участвует в подавлении избыточной продукции IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , что имеет место при длительной персистенции инфекционного агента.

Также в ходе исследования были определены уровни трех основных классов иммуноглобулинов. Средние значения уровней IgG, IgA, IgM у больных с диагнозом неразвивающаяся беременность составили 9,56±0,15 г/л, 1,29±0,04 г/л, 1,26±0,04 г/л соответственно. Эти же показатели у пациенток с нормально протекающей беременностью и составили в среднем: IgG 10,73±0,55 г/л, IgA 1,49±0,138 г/л, IgM 1,7±0,2 г/л ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Приведенные данные свидетельствуют об иммуносупрессии у больных с неразвивающейся беременностью.

После медикаментозного прерывания беременности и подтвержденного опорожнения полости матки проводилась медикаментозная терапия. Все пациентки с диагнозом неразвивающаяся беременность были разделены на три подгруппы для выбора оптимальной схемы лечения с целью коррекции эндотоксинемии и дальнейшей реабилитации.

Первую подгруппу составили 32 пациентки с неразвивающейся беременностью, которым проводился стандартный метод лечения, применяемый для избежания осложнений после медикаментозного аборта: цефалоспориновые антибиотики третьего поколения (цефтриаксон) 1 г в/м\*1р/д в течение 7 дней + метронидазол 250мг\*3р/д в течение 7 дней.

Во второй подгруппе было 33 пациентки рекомендовали следующую схему лечения: цефалоспориновые антибиотики третьего поколения (цефтриаксон) 1 г в/м\*1р/д в течение 7 дней + метронидазол 250мг\*3р/д в течение 7 дней + полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель) по 1 пакету 3 р/д в течение 2-х недель.

В третьей подгруппе (33 пациентки) назначали цефалоспориновые антибиотики третьего поколения (цефтриаксон) 1 г в/м\*1р/д в течение 7 дней + метронидазол 250мг\*3р/д в течение 7 дней + синбиотик (лиофилизат пробиотических бактерий: *Lactobacillus helveticus* 9,00 x 108 КОЕ, *Lactococcus lactis* 9,00 x 108 КОЕ, *Bifidobacterium longum* 6,75 x 108 КОЕ, *Bifidobacterium breve* 4,50 x 108 КОЕ, *Streptococcus thermophilus* 4,50 x 108 КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* 4,50 x 108 КОЕ, *Lactobacillus casei* 2,25 x 108 КОЕ, *Lactobacillus plantarum* 2,25 x 108 КОЕ, *Bifidobacterium bifidum* 2,25 x 108 КОЕ. Пребиотический компонент: олигофруктоза 63 мг. (максилак)) по 1 капсуле в день в течение 2-х недель + полиметилсилоксан

Таблица 1. Показатели концентрации эндотоксина и состояния антиэндотоксинового иммунитета у больных с неразвивающейся беременностью I (n=32), II (n=33) и III (n=33) подгрупп после лечения и группы контроля после опорожнения полости матки (n=30)/Table 1 Indicators of endotoxin concentration and state of anti-endotoxin immunity in patients with non-developing pregnancy I (n = 32), II (n = 33) and III (n = 33) subgroups after treatment and control group after emptying the uterine cavity (n = 30)

Показатель/Indicator	Контрольная группа (n=30)/The control group (n = 30)	I подгруппа (n=32)/I subgroup (n = 32)	II подгруппа (n=33)/Subgroup II (n = 33)	III подгруппа (n=33)/Subgroup III (n = 33)
№ 1. Анти-Г-ЛПС ед.опт.пл./№ 1. Anti-G-LPS unit opt.den.	193,43±1,74	180,38±3,12 p<0,05	189,06±0,83 p<0,05	197,97±2,31 p>0,05
№ 2. Анти-О-ЛПС ед.опт.пл./№ 2. Anti-O-LPS unit opt.pl. № 2. Anti-O-LPS unit opt.den.	383,57±0,53	382,78±0,72 p>0,05	388,67±1,29 p<0,05	393,91±1,48 p<0,05
ИЛ-1b пг/мл/IL-1β pg/ml	0,81±0,03	1,11±0,06 p>0,05	0,89±0,22 p>0,05	0,84±0,22 p>0,05
ИЛ-6 пг/мл/IL-6 pg/ml	3,27±0,01	2,86±0,05 p<0,05	2,98±0,04 p<0,05	3,0±0,16 p>0,05
ФНОα пг/мл/TNFα pg/ml	2,61±0,8	3,11±0,03 p>0,05	2,83±0,03 p>0,05	2,71±0,18 p>0,05
IgG г/л/ IgG g/l	10,72±0,09	10,63±0,03 p>0,05	10,64±0,03 p>0,05	10,65±0,1 p>0,05
IgA г/л/ IgA g/l	1,50±0,03	1,46±0,02 p>0,05	1,47±0,03 p>0,05	1,48±0,07 p>0,05
IgM г/л/ IgM g/l	1,73±0,05	1,65±0,02 p>0,05	1,66±0,02 p>0,05	1,67±0,07 p>0,05

сана полигидрат (энтеросгель) по 1 пакету 3 р/д в течение 2-х недель.

Повторная оценка состояния иммунитета показала, что у всех пациенток основной группы после проведенного лечения удалось скорректировать состояние антиэндотоксинового и общего иммунитета, но их показатели значительно отличались в зависимости от проведенной терапии и в третьей подгруппе они были наиболее приближенными к данным группы контроля (таблица 1).

### Заключение

Таким образом, одним из основных механизмов в развитии хронических воспалительных заболеваний гениталий является эндогенная интоксикация, которая обусловлена эндо- и экзотоксинами патогенных микроорганизмов [5,6]. Различные нарушения в иммунной системе способствуют персистенции микроорганизмов [7]. При выраженной иммунодепрессии воспаление может развиваться в результате активации эндогенной условнопатогенной флоры. Увеличение эндотоксина в крови

и активация механизмов врожденного иммунитета у пациенток с неразвивающейся беременностью указывает на важную роль хронической инфекции в патогенезе данного осложнения беременности.

Проведенное исследование показало, что имеется достоверное отличие показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета, уровня провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов основных классов при физиологическом течении гестации и неразвивающейся беременности. А также подтверждает высокий уровень персистирующей генитальной инфекции в патогенезе неразвивающейся беременности.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости не только подавления воспалительного процесса в полости матки путем применения антибиотиков, но и коррекции состояния антиэндотоксинового иммунитета для наступления и нормального течения последующих беременностей и диктует необходимость назначения сорбентов и синбиотика.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е. Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы // Пост-релиз и материалы научной программы IV Конгресса с международным участием (Москва, 2013 г.). М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. 24 с
2. Радзинский В. Е., Князев С. А., Костин И. Н. Акушерский риск: Максимум информации — минимум опасности для матери и младенца. Москва; 2016. 300.
3. Kushnir V. A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M. G., Albertini D. F., Darmon S. K., Deligdisch L., Barad D. H., Gleicher N. Systemic In ammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. Am. J. Reprod. Immunol. 2016;75(6):672–677. doi: 10.1111/aji.12508.
4. Г. Г. Энукидзе., И. А. Аниховская., А. А. Марачев., М. Ю. Яковлев Антиэндоксинное направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия // ЗАО «Московские учебники — СиДиПресс» Москва, 2007., 11–61 с.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 442 с.
7. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 175 с.

© Керимова Саида Пирбалаевна ( ksp-91@list.ru ),

Манухин Игорь Борисович ( katemanu@mail.ru ), Крапошина Татьяна Павловна ( martinas2008@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова