



Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты

Г.Д. Матризаева^{✉1}, Г.А. Ихтиярова², Н.К. Дустова², Х.С. Икрамова¹

¹ Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан;

² Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

✉ gmatrizayeva@gmail.com

Аннотация

Во всем мире одной из ключевых проблем современной медицины является невынашивание беременности на ранних сроках, которое может быть обусловлено множеством факторов. В последние годы наблюдается рост интереса к этой проблеме, что связано с развитием новых технологий, позволяющих более точно выявлять причины и пересматривать механизмы патогенеза ранних репродуктивных потерь. В данной статье представлены современные методы прогнозирования, основанные на данных собственных исследований.

Цель. Охарактеризовать иммуногистохимические аспекты эндометрия, а также определить связь иммунологических процессов, сосудистых и гормональных нарушений в формировании привычного невынашивания беременности у женщин, проживающих в Приаральской зоне, для разработки методов диагностики и прегравидарной подготовки. Дизайн исследования: открытое независимое проспективное исследование.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни. Сравнительное проспективное контролируемое исследование было выполнено у 258 женщин с привычным выкидышем. В 1-ю группу вошли 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Контрольную группу составили 60 здоровых фертильных женщин.

Результаты. При определении в крови антител к хорионическому гонадотропину было выявлено повышение антител в 1-й группе, что достоверно резко отличалось от контрольной ($p \leq 0,001$). Внутригрупповой корреляционный анализ при неосложненной беременности показал достоверную ($p < 0,05$) высокоположительную корреляционную связь между показателем Ki-67, ответственным за пролиферацию стромы эндометрия, и размерами дифференцирующихся клеток стромы у женщин контрольной группы. Децидуальный индекс основной группы эстрогеновых рецепторов в мембране при экспрессии снижен в 2,1 раза. Мембранный уровень прогестерона в клетках 3 и 11 по сравнению с неосложненными беременными у децидуальных рецепторов иммунной экспрессии в 3 раза снижен.

Заключение. Успешная беременность требует правильного взаимодействия между отдельными гормонами и их соответствующими рецепторами. Нарушение регуляции или неадекватное выражение в одном из этих трех отделов может привести к неудачной имплантации или потере беременности.

Ключевые слова: эндометрий, антитела на хорионический гонадотропин человека, гормональные рецепторы, иммуногистохимия, невынашивание беременности.

Для цитирования: Матризаева Г.Д., Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Икрамова Х.С. Роль эндометрия в патогенезе невынашивания беременности: иммуногистохимические и клинические аспекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (2): 21–28. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00566

The role of the endometrium in the pathogenesis of pregnancy loss: immunohistochemical and clinical aspects

Gulnara D. Matrizayeva^{✉1}, Gulchekhra A. Ikhtiyarova², Nigora K. Dustova², Kholidajon S. Ikramova¹

¹ Urgench Branch of Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan;

² Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

✉ gmatrizayeva@gmail.com

Abstract

One of the key problems of modern medicine in the world is miscarriage in the early stages, which can be caused by many factors. In recent years, there has been a growing interest in this problem, which is associated with the development of new technologies that allow more accurately identifying the causes and revising the mechanisms of pathogenesis of frequent miscarriages. This article presents modern forecasting methods based on our own research data.

Aim. To characterize the immunohistochemical aspects of the endometrium, as well as to determine the relationship between immunological processes, vascular and hormonal disorders in the formation of habitual miscarriage in women living in the Aral Sea zone for the development of diagnostic methods and pregravid preparation. Study design: an open independent prospective study.

Material and methods. To achieve this goal, a retrospective analysis of 382 patient histories was conducted. A comparative prospective controlled study was performed in 258 women with habitual miscarriage. The first group included 198 women with habitual miscarriage. The control group consisted of 60 healthy fertile women with no history of miscarriages.

Results. When determining antibodies to chorionic gonadotropin in the blood, an increase in antibodies was found in the first group, which was significantly different from the control ($p \leq 0.001$). Intragroup correlation analysis in uncomplicated pregnancy showed a reliable ($p < 0.05$) highly positive correlation between the Ki-67 index responsible for the proliferation of the endometrial stroma and the sizes of differentiating stromal cells in women in the control group. The decidual index of the main group of estrogen receptors in the membrane during expression is reduced by 2.1 times. The membrane level of progesterone in cells 3 and 11, respectively, compared with uncomplicated pregnancies, in decidual receptors of immune expression is reduced by 3 times.

Conclusion. Successful pregnancy requires the correct interaction between individual hormones and their corresponding receptors. Dysregulation or inadequate expression in one of these three compartments can lead to unsuccessful implantation or pregnancy loss.

Keywords: endometrium, hCG antibodies, hormonal receptors, immunohistochemistry, miscarriage.

For citation: Matrizavaeva G.D., Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Ikramova Kh.S. The role of the endometrium in the pathogenesis of pregnancy loss: immunohistochemical and clinical aspects. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 21–28 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00566

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно число выкидышей увеличивается на 15%. При этом по статистике каждый год около 20% всех желанных беременностей заканчиваются самопроизвольным абортom. Потеря беременности затрагивает 15–20% всех желанных беременностей, из которых 75–80% случаются до 12 нед, и не наблюдается тенденции к снижению этой цифры. Причины потерь включают генетические и гормональные нарушения, иммунологические факторы и инфекционные заболевания [1, 2], а также внешние факторы, такие как стресс и образ жизни (В.Е. Радзинский, 2017).

Эндометрий играет ключевую роль в имплантации эмбриона, обеспечивая оптимальные условия для прикрепления, роста и развития плодного яйца. Рецептивность эндометрия – это способность слизистой оболочки матки принять эмбрион. Этот период (окно имплантации) длится обычно с 6 по 10-й день после овуляции. Эндометрий становится более восприимчивым благодаря изменениям в гормональном фоне (повышение уровня прогестерона и эстрогенов). Рецептивность эндометрия – ключевой фактор успешной имплантации эмбриона, и его нарушение может привести к привычному невынашиванию беременности (ПНБ). Диагностика рецептивности эндометрия включает оценку экспрессии гормональных рецепторов (эстрогеновых – ER и прогестероновых – PR), маркеров воспаления (CD20, CD60), клеточной пролиферации (Ki-67) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Эндометрий выделяет молекулы адгезии (например, интегрин, селектины), которые помогают эмбриону прикрепиться к его поверхности. Также активируются факторы роста, такие как VEGF, способствующие формированию сосудистой сети и активно участвующие в ангиогенезе, обеспечивая необходимый кровоток для развития эмбриона.

Также исследования указывают на значимость окислительного стресса в патогенезе потерь беременности, так как чрезмерное образование свободных радикалов может повреждать клетки плаценты, снижая ее функциональность и приводя к фетоплацентарной недостаточности.

Современные исследования невынашивания беременности на ранних сроках подчеркивают его мультифакторную природу, в которой ключевую роль играют иммунологические, генетические, эндокринные и инфекционные факторы. Молекулярные и иммунологические методы, включая иммуногистохимию, тесты на маркеры рецептивности и молекулярное тестирование, играют ключевую роль в выявлении нарушений имплантации и оптимизации лечения. Разработка эффективных алгоритмов ведения беременности с учетом принципов здорового образа жизни и профилактиче-

ских мер становится важной задачей для специалистов [3, 4].

Цель исследования – охарактеризовать иммуногистохимические (ИГХ)-аспекты эндометрия, определить связь воспалительных процессов и гормонального нарушения в формировании невынашивания беременности у женщин, проживающих в зоне Приаралья, для разработки методов диагностики и прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2021 по 2023 г. на кафедре акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. Клинический материал для исследования собирался на базе Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка и частной клиники «Дилором Медикал». Клинические и лабораторные анализы проводились в частных клиниках «Дилором Медикал» и «Альфа Медсервис».

В исследовании участвовали 258 женщин фертильного возраста. Все участницы исследования являлись постоянными жительницами городских и сельских районов Хорезмской области и Республики Каракалпакстан.

Для разработки более эффективных диагностических и лечебных подходов были определены этапы исследования, охватывающие комплексные обследования.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ, включающий изучение медицинской истории женщин репродуктивного возраста с двумя и более случаями потери беременности в период с 2019 по 2022 г. На этом этапе были проанализированы акушерско-гинекологический и соматический анамнез, клинические данные, результаты ультразвукового исследования органов малого таза, данные хирургических вмешательств и результаты лечения.

На втором этапе проведено проспективное исследование, в рамках которого изучены гормональный фон, иммунная система, микробиота влагалищной флоры, проведены ИГХ-исследование децидуальной оболочки, ультразвуковая доплерография органов малого таза и оценено общее соматическое состояние пациенток с ПНБ.

Контингент обследованных женщин был разделен на две группы:

1. Основная группа (ОГ) – 198 женщин с ПНБ. По состоянию женщин ОГ была разделена на три подгруппы: 1-я подгруппа – женщины с развивающейся беременностью с ПНБ в анамнезе (n=40); 2-я подгруппа – женщины с неполным выкидышем беременности и абортom в ходу с ПНБ в анамнезе (n=40); 3-я подгруппа – небеременные женщины с ПНБ в анамнезе (n=118).

2. Контрольную группу (КГ) составили клинически здоровые беременные женщины, обратившиеся для проведения медицинского аборта по личным показаниям (n=60). Повторное полное обследование проведено через 6 нормальных менструаций.

Для выявления биохимических, гомеостатических, гормональных, нутриентных, иммунологических изменений во время развивающейся беременности с невынашиванием в анамнезе и нормально текущей беременностью была проведена сравнительная характеристика женщин из 1-й подгруппы ОГ с клинически здоровыми беременными женщинами КГ.

Сравнительный ИГХ-анализ децидуальной оболочки был проведен у женщин 2-й подгруппы ОГ с женщинами КГ.

Был проведен сопоставительный анализ показателей гормональных, иммунологических, микробиологических исследований и ПЦР-диагностики между женщинами 3-й подгруппы ОГ (n=118) и клинически здоровыми небеременными женщинами КГ (n=60).

Такое распределение групп позволило провести сравнительный анализ между пациентками с ПНБ и здоровыми женщинами для выявления ключевых различий в клинических показателях и установления причин патологии.

Третий этап – проспективное исследование (n=158), в котором группы получают персонализированную прегравидарную подготовку (n=80) или традиционное лечение (n=78). В рамках этого этапа проведены сбор жалоб, анализ анамнеза, общеклинических обследований, антибактериальная терапия при выявлении инфекций влагалища и цервикального канала, гормональная терапия и физиотерапия (при отсутствии противопоказаний). Проведенное исследование поможет оценить эффективность разработанных диагностических и терапевтических подходов по восстановлению здоровья женщин.

Биохимические показатели крови исследовались на аппарате Mindray BA-88A. Для выполнения анализов использовались реагенты компании Human (Германия). Концентрация гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определялась натошак на 2–3-й день менструального цикла (МЦ) в период с 08:00 до 09:00. Исследования проводились методом иммуноферментного анализа на гормональном анализаторе Mindray MR-96A. Анализ данных проводился в соответствии с целями исследования для каждой клинической группы.

ИГХ-исследование проводилось в патоморфологической лаборатории FBC NGS MEDICAL (Ташкент).

Для исследования были отобраны образцы выскабливаний матки у 40 женщин с невынашиванием беременности (два и более самопроизвольных выкидыша или остановка развития плода) и у 20 женщин, сделавших медицинский аборт при нормально развивающейся беременности по собственному желанию. Были оценены гистологические особенности тканей, полученных из выскабливаний матки женщин, обратившихся в отделение

гинекологии Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, а также комплекса акушерства и гинекологии Ургенчского городского медицинского объединения и частной клиники «Дилором Медикал». Срезы тканей, полученные методом кюретажа или аспирации матки, были сделаны в тот же день. Обработка материалов проводилась с использованием унифицированных методов гистологического исследования биопсийного и операционного материала с применением гистопротектора Thermo Fisher Scientific в течение 16 ч в соответствии с инструкцией. Окрашивание клеточных ядер оценивается следующим образом:

- менее 10% – низкая активность;
- 10–20% – средняя активность;
- более 20% – высокая активность.

Мы изучали следующие ИГХ-маркеры: CD34, Ki-67, CD20, ER, PR и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ).

В данном исследовании с помощью ИГХ-анализа нам удалось выявить причины невынашивания беременности на ранних сроках на клеточном уровне. Мы изучили соответствие количества ER, PR и ХГЧ, степень пролиферации клеток, признаки воспаления и состояние молекулярной адгезии в сосудах.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 45 лет;
- два или более случая потери беременности в анамнезе;
- беременность на момент исследования.

Критерии исключения:

- возраст за пределами установленного диапазона;
- мужской фактор бесплодия;
- аллоиммунный аборт;
- патологии матки;
- высокий индекс массы тела и др.

После полного обследования и установления имеющихся нарушений проводилась прегравидарная подготовка (три МЦ):

1. С 5 по 21-й день МЦ назначаются препараты 17β-этинилэстрадиола (Лензетто, Дивигель, Прогинова и т.д.). Способ введения препарата определяется индивидуально.

2. С 16 по 25-й день МЦ – препараты прогестерона (Прогестерон, Утрожестан).

3. Триггер овуляции – ХГЧ 5000–10 000 Ед однократно.

4. Внутриматочный плазмолифтинг (каждую неделю 1 раз в течение 3 мес).

5. Вагинальная озонотерапия (5 дней каждый месяц с 9-го дня МЦ в течение 3 мес).

6. Гепатопротекторы в течение 1 мес перорально.

7. Аминокислоты при низком содержании общего белка в крови.

При наступлении беременности в зависимости от степени заболевания применялись патогенетическая терапия, антикоагулянт, антиагрегант, эстроген, гепатопротекторы, аминокислоты, метилпреднизолон.

Результаты

Средний возраст обследуемых женщин составил $28,6 \pm 0,39$ года с диапазоном от 19 до 43 лет. Достоверно чаще у женщин в ОГ по сравнению с КГ были заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит (62,6% против 6,66%; $\chi^2=3600$; $p<0,0001$) и хронический холецистит (51,5% против 25%; $\chi^2=504,6$; $p<0,001$). Мы эти состояния связали с долгим применением лекарственных средств для лечения бесплодия и невынашивания беременности. Заболевания желудочно-кишечного тракта влияют на пищеварительную систему, что может ухудшить усвоение необходимых для беременности питательных веществ, таких как железо, фолиевая кислота и витамины. Это особенно важно, так как недостаток микроэлементов может негативно повлиять на здоровье как матери, так и плода.

Варикозное расширение вен достоверно чаще выявлялось в ОГ (47%) по сравнению с КГ (30%); $\chi^2=312,5$; $p<0,001$. Варикозное расширение вен может вызывать застой крови в нижних конечностях, что приводит к повышенному риску тромбоза. Нарушение венозного оттока также может косвенно влиять на плацентарное кровообращение, что может увеличивать риск осложнений.

По общему числу беременностей преимущество было у пациенток с невынашиванием беременности – 758 ($3,83 \pm 0,01$) по сравнению с женщинами КГ – 173 ($2,88 \pm 0,01$); $p<0,001$. В то же время в КГ большинство беременностей завершились срочными (дошенными) родами – 157 случаев ($2,6 \pm 0,01$), в то время как в ОГ таких родов было всего 108 ($0,55 \pm 0,01$); $p<0,01$. Число выкидышей в ОГ чрезвычайно высоко – 624 ($3,15 \pm 0,01$) случая, что значительно отличается от КГ, где зафиксировано всего 2 ($0,03 \pm 0,01$) выкидыша ($p<0,0001$).

Преждевременные роды зарегистрированы только в ОГ – 18 случаев ($0,09 \pm 0,01$). И с этим связано увеличение числа случаев ante- и постнатальной смертности плода. В ОГ наблюдаются случаи антенатальной – 20 случаев ($0,1 \pm 0,01$) – и постнатальной – 22 случая ($0,11 \pm 0,01$) гибели плода. В КГ таких случаев нет. Число медицинских аборт в ОГ значительно ниже, чем в КГ ($p<0,01$): 5 ($0,025 \pm 0,01$) против 14 ($0,23 \pm 0,01$). Это может быть связано с тем, что женщины ОГ, вероятно, стремятся сохранить беременность, несмотря на осложнения, тогда как в КГ аборт могли быть проведены по желанию женщины.

Большинство обследованных женщин (почти две трети) имели 2 или 3 выкидыша (63,6%). Доля женщин с 4 или 5 выкидышами также значительна (36,4%). Это может указывать на прогрессирующую неспособность выносить беременность по мере увеличения числа выкидышей и на высокий риск повторного выкидыша у женщин с историей невынашивания беременности.

При оценке гормонального профиля обследуемых женщин не во время беременности (на 3-й день МЦ) выявлено, что фолликулостимулирующий гормон и

прогестерон в обеих группах находился в пределах нормы и различия между группами не являются статистически значимыми ($\chi^2=0,014$, $p>0,05$; $\chi^2=0,01$; $p>0,05$). Повышение пролактина встречалось достоверно чаще у женщин с невынашиванием беременности по сравнению с КГ ($21,093 \pm 0,427$ против $13,232 \pm 0,5225$ нг/мл; $\chi^2=4,67$; $p<0,05$). Может быть, снижение эстрадиола в крови у женщин ОГ по сравнению с КГ ($44,896 \pm 0,4924$ против $67,946 \pm 2,142$ нг/мл) связано с повышением уровня пролактина ($\chi^2=7,819$; $p<0,01$). Уровень лютеинизирующего гормона был в 1,9 раза выше в ОГ – $9,931 \pm 0,097$ МЕ/л против $5,2847 \pm 0,148$ МЕ/л ($\chi^2=4,08$; $p<0,05$). Повышение уровня лютеинизирующего гормона может указывать на нарушение овуляторной функции. Также наблюдалось повышение общего тестостерона в ОГ по сравнению с женщинами группы контроля ($3,90132 \pm 0,0504$ нг/мл против $1,4851 \pm 0,09051$ нг/мл, $\chi^2=3,93$; $p<0,05$), что указывает на гиперандрогению, которую мы связали с выявленным синдромом поликистозных яичников у женщин с невынашиванием беременности (23,2%).

При анализе концентрации витамина D выявлено, что в ОГ только 20,2% женщин имеют нормальный уровень витамина D по сравнению с 80% в КГ. Недостаточность витамина D гораздо чаще встречалась в ОГ по сравнению с КГ (42,4% против 16,7%). Различия статистически значимы ($\chi^2=547,6$; $p<0,001$), что указывает на связь между недостатком витамина D и повышенным риском невынашивания. Дефицит данного витамина наблюдался у 37,4% женщин ОГ и только у 3,3% женщин КГ. Это значительное различие статистически значимо ($\chi^2=2592$; $p<0,0001$).

В ОГ нормальный уровень фолиевой кислоты наблюдался у 68,7% женщин, что значительно ниже, чем у женщин в КГ (90%). Эти различия статистически значимы ($\chi^2=124,5$; $p<0,001$). Недостаток фолиевой кислоты гораздо чаще встречался в ОГ (31,3%), чем в КГ (10%); $\chi^2=522,6$; $p<0,001$. Недостаток витамина D и фолиевой кислоты является важным фактором риска для женщин с невынашиванием беременности.

Общий белок у женщин ОГ был в 1,3 раза меньше, чем в КГ – $50,3804 \pm 0,42098$ ммоль/л против $66,793 \pm 0,3747$ ммоль/л ($\chi^2=4,03$; $p<0,05$). Уровни аланин- и аспартатаминотрансферазы в ОГ значительно выше по сравнению с КГ – $29,5201 \pm 0,55982$ Ед/л против $16,8 \pm 0,472$ Ед/л и $29,3638 \pm 0,64101$ Ед/л против $16,542 \pm 0,4886$ Ед/л ($\chi^2=5,74$; $p<0,001$) соответственно. Хотя эти показатели не превышают нормальных значений, они выше показателей КГ в 1,8 раза.

Известно, что белки составляют основу и структуру, а также выполняют различные функции в организме людей. Наследственная информация сосредоточена в молекуле ДНК, и только белки являются тем молекулярным инструментом, при помощи которых реализуется генетическая информация. Общий белок является важным показателем нутритивного статуса и может быть связан с состоянием тканей, влияющим на развитие плода. Недостаток белка во время беременности может

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у пациенток в группах сравнения во время развивающейся беременности (M±m [min-max])

Table 1. Immune status indicators in patients in comparison groups M±m (during progressive pregnancy)

СРБ	3,8 [1,5–18,4]	4,8 [3,5–7]	$p>0,05$; $\chi^2=0,208$
ИЛ-18 (104–650 пг/мл)	99,14±9,07 [85–450]	210 [125–580]	$p<0,001$; $\chi^2=57,4$
IGF-1	115,7±2,59 [80,3–153,3]	213,3±9,76 [129–284]	$p<0,001$; $\chi^2=44,6$
VEGF (0–691 МЕ/мл)	134,09±19,9 [25,8–286]	279,2±13 [120,8–354]	$p<0,001$; $\chi^2=94,98$

способствовать фетоплацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода.

Результаты коагулограммы у женщин с невынашиванием беременности демонстрируют выраженные признаки гиперкоагуляции. Это состояние характеризуется повышенной свертываемостью крови, что проявляется в укорочении протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, повышенном уровне фибриногена и тромбоцитов. Эти изменения могут способствовать тромбообразованию, что в условиях беременности является серьезным фактором риска плацентарной недостаточности, ишемии плода и других осложнений, включая преждевременные роды или выкидыш.

Уровень С-реактивного белка (СРБ), являющегося маркером воспаления, не показал значимых различий между группами ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$). Отсутствие изменений в уровне СРБ подтверждает, что системное воспаление не является значимым компонентом патогенеза невынашивания беременности. Однако диапазон значений СРБ в ОГ (1,5–18,4) заслуживает внимания.

Интерлейкин (ИЛ)-18 – плейотропный провоспалительный цитокин, продуцируемый большим количеством разнообразных клеток и регулирующий механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета, обеспечиваемого Т-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами, кератиноцитами, мезенхимальными клетками. Цитокин вносит вклад в поддержание механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности в I триместре. В норме с увеличением срока беременности он начинается снижаться. Уровень ИЛ-18 значительно выше в КГ (210 пг/мл) по сравнению с ОГ (96 пг/мл). Это различие также статистически значимо ($\chi^2=5,74$, $p<0,001$). ИЛ-18 является важным модулятором воспалительного ответа, и его снижение может указывать на недостаточную активацию материнской иммунной системы, необходимой для поддержания беременности. Более высокие уровни ИЛ-18 в КГ могут указывать на нормальную активацию иммунного ответа при беременности, тогда как пониженные уровни у женщин с невынашиванием могут свидетельствовать о нарушении иммунной регуляции и воспалительных механизмов, что может увеличивать риск прерывания беременности.

Уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) значительно ниже у пациенток с невынашиванием (115,7±2,59) по сравнению с КГ (213,3±9,76), что указывает на недостаточную стимуляцию клеточной проли-

ферации и ангиогенеза, критически важных для формирования функциональной плаценты ($\chi^2=44,6$; $p<0,001$). IGF-1 играет ключевую роль в процессе имплантации эмбриона и поддержании роста плода. Его снижение может быть связано с нарушениями рецептивности эндометрия и патологией трофобласта.

Значительное снижение уровня VEGF у пациенток с невынашиванием беременности (134,09±19,9) свидетельствует о нарушении ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов) в плаценте в данной группе. Напротив, в КГ этот показатель был в 2,1 раза больше (279,2±13), чем в ОГ, и это статистически значимо ($\chi^2=94,98$; $p<0,001$); табл. 1. VEGF критически важен для формирования и васкуляризации плаценты. Недостаточная экспрессия VEGF может быть одним из патогенетических факторов, приводящих к гипоплазии плаценты и нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Антитела к ХГЧ (анти-ХГЧ) класса IgM в ОГ значительно выше по сравнению с КГ – соответственно 0,98431±0,01361 мкл (95% доверительный интервал – ДИ 0,42–0,5) и 0,168±0,0054 мкл (95% ДИ 0,16–0,27). Данный показатель имеет высокую статистическую значимость ($\chi^2=3,966$; $p<0,05$). Высокие уровни анти-ХГЧ класса IgG в ОГ (1,706331±0,0617 мкл против 0,4175±0,0518) в 4 раза больше, чем в КГ, что указывает на нарушения гормональной поддержки беременности. Статистически значимые различия ($\chi^2=3,97$, $p<0,05$) подтверждают клиническую важность этого показателя. Самый высокий уровень анти-ХГЧ класса IgG был равен 4,66 мкл, что в 11,7 раза выше нормальных показателей. Эти антитела могут блокировать действие ХГЧ, что приведет к нарушению имплантации и развития плода.

На основании проведенного исследования нами установлено, что имеются значительные различия между группами по ряду иммунологических показателей. Повышенные уровни антифосфолипидных антител, анти-ХГЧ и антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) у женщин с невынашиванием беременности свидетельствуют о наличии аутоиммунных нарушений, которые могут способствовать выкидышам. Это подчеркивает важность проведения иммунологических исследований на этапе подготовки к беременности для своевременной диагностики и снижения риска повторных случаев невынашивания.

Одним из привлечших наше внимание признаков было повышение температуры тела выше 37,2°C у жен-

Рис. 1. Корреляционные связи между анти-ХГЧ и анти-ТПО.
 Fig. 1. Correlations between Anti-hCG and Anti-TPO.

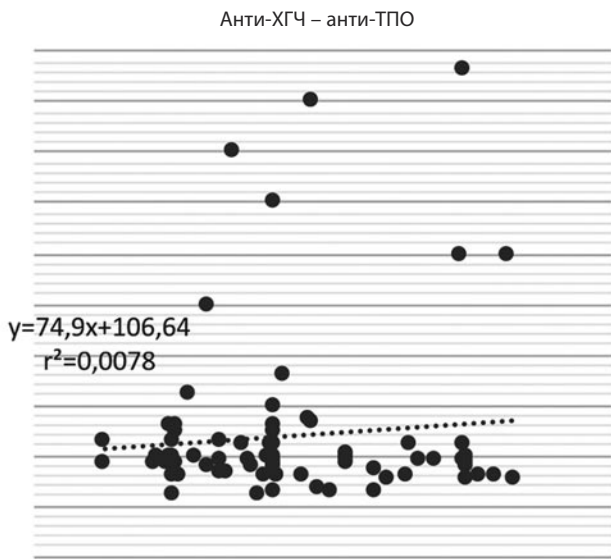


Рис. 2. Корреляционные связи между анти-ХГЧ и волчаночным антикоагулянтом.
 Fig. 2. Correlations between Anti-hCG and lupus anticoagulant.

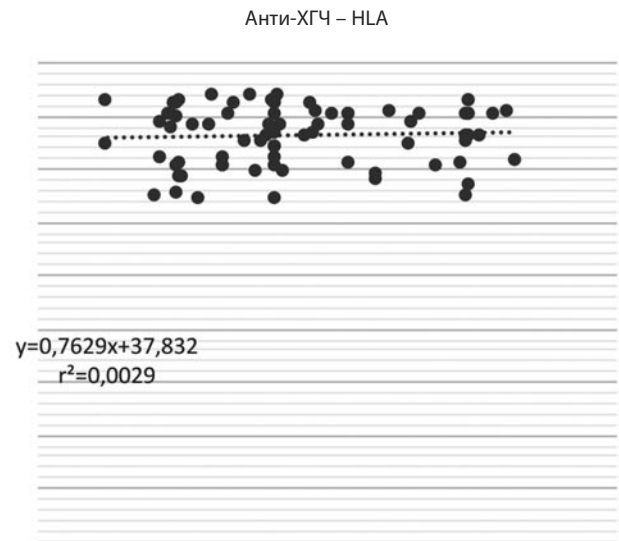


Таблица 2. ИГХ-показатели децидуальной оболочки во время медицинского аборта у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению с группой сравнения (M±m [max-min])
 Table 2. Immunohistochemical indicators of the decidua during medical abortion in patients with miscarriage compared to the comparison group M±m

Показатели	ОГ (n=40)	КГ (n=20)	p-value, χ^2
Эстроген	7,525±0,2259 [2–15]	15,15±0,538 [10–20]	p<0,05; $\chi^2=3,83$
Прогестерон	10,025±0,172 [5–15]	18,95±0,4258 [14–20]	p<0,05; $\chi^2=4,2$
ХГЧ	16,6±0,1265 [11–20]	18,8±0,1785 [16–20]	p>0,05; $\chi^2=0,25$
CD34	8,525±0,1625 [7–15]	15,5±0,349 [10–18]	p<0,05; $\chi^2=3,85$
Ki-67	10,275±0,1421 [8–15]	16,2±0,3703 [10–19]	p>0,05; $\chi^2=2,16$
CD20	20,675±0,169 [16–25]	9,9±0,5257 [6–15]	p<0,001; $\chi^2=11,7$

щин ОГ во время беременности, что достоверно отличалось от КГ. Интересно, что при внутриутробной гибели плода температура тела падает произвольно.

Статистический анализ ассоциативных связей продемонстрировал высокодостоверные прямые корреляционные изменения между анти-ХГЧ и анти-ТПО (коэффициент корреляции 0,0886), что указывает на связь между этими двумя показателями у женщин с невынашиванием беременности. Значение $\chi^2=640,3757784$ указывает на сильную статистическую значимость этих данных (p<0,05). Коэффициент корреляции 0,0534 указывает на положительную корреляцию между анти-ХГЧ и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA). Значение $\chi^2=3,997645516$ указывает на статистическую значимость (p=0,0456).

Связь между анти-ХГЧ и антифосфолипидными антителами показывает положительную корреляцию (r=0,0199). Уровень значимости p=0,028, $\chi^2=4,82518528$ свидетельствует о наличии статистически значимой связи между этими показателями. Корреляционные связи между антифосфолипидными антителами и анти-ХГЧ, анти-ТПО и HLA у женщин с невынашиванием беременности указывают на сложные механизмы взаимодействия между иммунной системой и гормональной регуляцией (рис. 1, 2).

В табл. 2 представлены ключевые ИГХ-маркеры в децидуальной оболочке, которые помогают оценить уровень экспрессии различных гормонов и белков, связанных с клеточной пролиферацией и сосудистым развитием в тканях, что важно для успешного вынашивания беременности. Экспрессия ER в децидуальной оболочке в 2 раза ниже в ОГ по сравнению с КГ (7,525±0,2259 против 15,15±0,538; $\chi^2=3,83$; p<0,05). Экспрессия PR также значительно ниже в ОГ (10,025±0,172 против 18,8±0,1785; $\chi^2=4,2$; p<0,05). По результатам исследования значимых различий в уровнях экспрессии ХГЧ между ОГ (16,6±0,1265) и КГ (18,8±0,1785) не выявлено ($\chi^2=0,25$; p>0,05).

Экспрессия CD34, маркера ангиогенеза, в 2 раза снижена в ОГ по сравнению с КГ – соответственно 8,525±0,1625 против 15,5±0,349 ($\chi^2=3,85$; p<0,05). CD34 – это показатель васкуляризации и роста новых кровеносных сосудов, что критически важно для развития и поддержания беременности. Снижение уровня этого маркера в ОГ может свидетельствовать о недостаточности кровоснабжения тканей и привести к нарушениям плацентации или васкуляризации. Ki-67, маркер клеточной пролиферации, показывает повышенную активность в КГ (6,2±0,3703) по сравнению с ОГ (10,275±0,1421), что указывает на повышенное деление

Таблица 3. Экспрессия рецепторов в эндометрии после проведенного лечения
 Table 3. Receptor expression in the endometrium after treatment

Реакция	ER		P	PR		P	CD20		P
	группа 1a (n=20)	группа 16 (n=20)		группа 1a (n=20)	группа 16 (n=20)		группа 1a (n=20)	группа 16 (n=20)	
Негативная	–	–	–	–	–	–	12 (60%)	7 (35%)	<0,05
<10% – низкая позитивная	–	8 (40%)	<0,05	–	–	–	8 (40%)	3 (10%)	<0,05
10–20% – средняя позитивная	5 (25%)	10 (50%)	<0,05	4 (20%)	12 (60%)	<0,05	–	8 (40%)	<0,05
>20% – высокая позитивная	15 (75%)	2 (10%)	<0,05	16 (70%)	8 (40%)	<0,05	–	2 (10%)	–

клеток в децидуальной оболочке при нормальной беременности, но при этом этот показатель был статистически недостоверным ($\chi^2=2,16$; $p>0,05$).

Выявлено достоверно значимое повышение экспрессии CD20, маркера В-лимфоцитов, – в 2 раза выше в ОГ ($20,675\pm 0,169$ против $9,9\pm 0,5257$), что указывает на усиление иммунной активности в децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности ($\chi^2=11,7$; $p<0,001$).

После проведенного лечения достоверно значимо увеличился уровень экспрессии рецепторов к эстрадиолу в строме и железах в обеих группах, но имелась межгрупповая разница. У женщин, не получавших прегравидарную подготовку, в эндометрии еще имелась низкая позитивная реакция в 40% случаев. В группе 1а эстрогеновая экспрессия с высокой позитивной реакцией выявлена у 75% женщин, что имело статистическую значимость ($p<0,05$); табл. 3.

После лечения уровень экспрессии PR в группе комплексного лечения был достоверно выше в сравнении с группой стандартной терапии ($p<0,05$). Целенаправленная коррекция уровня воспалительных факторов привела к резкому снижению экспрессии CD20 в группе 1а, где отмечается негативная реакция у 60% и низкая позитивная – у 40% ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, исследование экспрессии эстрогенов и прогестерона в биоптатах эндометрия исследуемых групп выявило достоверное уменьшение показателей у женщин, страдающих ПНБ, в отличие от пациенток с неосложненной беременностью. Анти-ХГЧ – это антитела, которые могут препятствовать нормальной функции ХГЧ, что нарушает гормональную поддержку беременности и может привести к ее прерыванию. Гипертермия может сопровождаться активизацией иммунной системы, что может привести к повышению уровня анти-ХГЧ. Это может быть маркером аутоиммунных процессов, влияющих на развитие беременности.

Прегравидарная подготовка оказывает значительное влияние на снижение частоты осложнений во время беременности, таких как ретрохориальная гематома, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт. Угроза прерывания и рвота беременных также встречаются реже у женщин, прошедших подготовку. Подготовка организма к беременности, в том числе гормональная коррекция, улучшение состояния здоровья, может быть ключевым фактором успешного вынашивания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The study had no sponsorship.

Литература / References

- Айламазян Э.К., Радзинский В.Е. Профилактика осложнений в ранние сроки беременности. 2020. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti>
 Ailamazyan E.K., Radzinsky V.E. Prevention in early pregnancy. 2020. Accessed at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
- Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.). *PMЖ. Мать и дитя.* 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1
 Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. Habitual miscarriage. Relevant today (ESHRE Protocol 2023, National Clinical Guidelines "Habitual Miscarriage" 2021, Proceedings of the ESHRE World Congress 2023). *RMJ. Mother and Child.* 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1 (in Russian).
- Friedler S et al. Ultrasonography in Endometrial Receptivity Evaluation Post-ART. *Hum Reprod Update* 1996. DOI: 10.1093/humupd/2.4.323
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Kudratova RR et al. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis. *Ann Romanian Soc Cell Biol* 2021;25(1):6219-26.
- Григушкина Е.В., Малышкина А.И. Патогенетические аспекты привычного невынашивания. 2020. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti>
 Grigushkina E.V., Malysheva A.I. Pathogenetic aspects of habitual miscarriage. 2020. Accessed at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
- Матризаева Г.Д. Иммуногистохимический метод обследования эндометрия при привычном невынашивании беременности в первом триместре. *J Humanities Nat Sci* 2023;1:93.
 Matrizayeva G.D. Immunohistochemical method for examining the endometrium in habitual miscarriage in the first trimester. *J Humanities Nat Sci* 2023;1:93 (in Russian).
- Михалев С.А., Радзинский В.Е., Масалимова Д.Н. Риск привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология.* 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25

- Mikhalev S.A., Radzinsky V.E., Masalimova D.N. Risk of habitual miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25 (in Russian).
8. Радзинский В.Е. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема и медицинские решения. 2021. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya> Radzinsky V.E. Habitual miscarriage: a social problem and medical solutions. 2021. Access at: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya> (in Russian).
 9. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023;2023(1):hoado02. DOI: 10.1093/hropen/hoado02
 10. Marini MG et al. Effects of Platelet-Rich Plasma in a Model of Bovine Endometrial Inflammation In Vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2016. DOI: 10.1186/s12958-016-0195-4
 11. Matrizayeva GD, Ikhtiyarova GA. Immunohistochemical features of the endometrium in miscarriage. *World Bulletin Public Health* 2022;17.
 12. Van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013;99(1):188-92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.002
 13. Ikhtiyarova GA, Aslonova MZh, Kurbanova ZSh, Kalimatova DM. Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors. *Russian J Woman Child* 2021;4(1):12-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Матризаева Гулнара Джуманиязовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского филиала ТМА. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии БухГосМИ. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2398-3711

Дустова Нигора Кахрамановна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии БухГосМИ

Икратова Холидажон Сахিবовна – PhD, ст. преподаватель каф. акушерства, гинекологии и онкологии Ургенчского филиала ТМА. E-mail: akbarshoxo33087@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1896-5205

Поступила в редакцию: 31.01.2025

Поступила после рецензирования: 07.02.2025

Принята к публикации: 13.02.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulnara D. Matrizayeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Gulchekhra A. Ikhtiyarova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2398-3711

Nigora K. Dustova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute

Kholidajon S. Ikramova – PhD, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: akbarshoxo33087@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1896-5205

Received: 31.01.2025

Revised: 07.02.2025

Accepted: 13.02.2025