



Оригинальная статья

Иммунный и иммуногистохимический профиль у женщин с невынашиванием беременности: современные подходы и данные исследований

Г.Д. Матризаева^{✉1}, Г.А. Ихтиярова²¹ Ургенчский филиал, Ташкентская медицинская академия, Ургенч, Узбекистан;² Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан[✉]gmatrizayeva@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Невынашивание беременности является серьезной проблемой, затрагивающей до 15–20% всех беременностей. У женщин с предыдущим невынашиванием риск повторных потерь значительно выше, что делает прогнозирование исходов беременности крайне важным аспектом для минимизации осложнений. В данной статье представлены современные методы прогнозирования, основанные на данных собственных исследований.

Цель. Изучить гормональные и иммунологические особенности крови, иммуногистохимические особенности децидуальной оболочки эндометрия для выявления механизмов причин развития невынашивания на ранних сроках беременности.

Дизайн. Открытое независимое проспективное исследование.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни больных. Сравнительное проспективное контролируемое исследование было выполнено у 258 женщин с привычным выкидышем. В первую группу вошли 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Контрольная группа состояла из 60 здоровых фертильных женщин, не имевших в анамнезе выкидышей, с доношенными родами через родовые пути в анамнезе, без отклонения от физиологического течения беременности и акта рождения, в результате которых родились здоровые дети. На втором этапе исследования основную группу разделили на две подгруппы: 1-я группа (n=100) сформирована из больных, которые в дальнейшем получили персонализированное комплексное обследование и прегравидарную подготовку, 2-я группа (n=98) – из пациенток, которые в дальнейшем получили общепринятый объем диагностики и лечения.

Результаты. Одним из привлекавших нас признаков было повышение температуры тела выше 37,2 °С у женщин основной группы во время беременности, что достоверно отличалось от контрольной группы ($p \leq 0,001$). Интересно также то, что при внутриутробной гибели плода температура тела падала автоматически. Кроме этого, из показателей гематологического исследования была выявлена тенденция к увеличению абсолютного количества лейкоцитов у женщин 1-й группы во время развивающейся беременности; при гибели плода или самопроизвольном выкидыше лейкоциты начинали снижаться. Необходимо отметить, что при оценке биохимических показателей беременных основной группы установлено статистически значимое повышение референсных значений аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. 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 Ki67, ответственного 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, соответственно, 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: антитела к хорионическому гонадотропину человека, гормональные рецепторы, иммуногистохимия, эндометрий, невынашивание беременности.

Для цитирования: Матризаева Г.Д., Ихтиярова Г.А. Иммунный и иммуногистохимический профиль у женщин с невынашиванием беременности: современные подходы и данные исследований. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (11): 108–116. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00524

Original Article

Immune and immunohistochemical profile in women with miscarriage: modern approaches and research data

Gulnara D. Matrizayeva^{✉1}, Gulchekhra A. Ikhtiyarova²¹ Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan;² Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan[✉]gmatrizayeva@gmail.com

Abstract

Relevance. Miscarriage is a serious problem, affecting up to 15–20% of all pregnancies. Women with a previous miscarriage have a significantly higher risk of recurrent miscarriage, making predicting pregnancy outcomes an extremely important aspect to minimize complications. This article presents modern forecasting methods based on our own research data.

Purpose of the work. To study the hormonal and immunological characteristics of the blood, the immunohistochemical characteristics of the endometrial decidua, to identify the mechanisms of the causes of miscarriage in early pregnancy.

Study design. Open independent prospective study.

Material and methods. To achieve this goal, a retrospective analysis of 382 patient records was carried out. A comparative prospective controlled study was performed in 258 women with recurrent miscarriage. The first group included 198 women with recurrent miscarriage. The control group consisted of 60 healthy fertile women who had no history of miscarriages, with a history of full-term birth through the birth canal, without deviations from the physiological course of pregnancy and the act of birth, which resulted in the birth of healthy children. At the second stage of the study, the main group was divided into two subgroups: Group I (n=100): formed from patients who subsequently received a personalized, comprehensive examination and prenatal preparation, Group II (n=98) – from patients who subsequently received the generally accepted scope of diagnosis and treatment.

Results. One of the signs that attracted us was an increase in body temperature above 37.2 degrees in women of the main group during pregnancy, which was significantly different from the control group ($p \leq 0.001$). And the most interesting thing is that during intrauterine fetal death, the body temperature dropped automatically. In addition, from the hematological study indicators, a tendency was identified towards an increase in the absolute number of leukocytes in women of group I during developing pregnancy, as fetal death or spontaneous miscarriage occurred, leukocytes began to decrease. It should be noted that when assessing the biochemical parameters of pregnant women in the main group, a statistically significant increase in the reference values of ALT and AST was established. When determining antibodies to human chorionic gonadotropin in the blood, an increase in antibodies was detected in the first group, which was significantly different from the control group ($p \leq 0.001$). Intragroup correlation analysis in uncomplicated pregnancy showed a significant ($p < 0.05$) highly positive correlation between the Ki67 indicator, responsible for proliferation of the endometrial stroma, and the size of differentiating stromal cells in women of the control group. The decidual index of the main group of estrogen receptors in the membrane is reduced by 2.1 times when expressed. 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. A 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 implantation failure or pregnancy loss.

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

For citation: Matrizaeva G.D., Ikhtiyarova G.A. Immune and immunohistochemical profile in women with miscarriage: modern approaches and research data. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (11): 108–116 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00524

Введение

По данным исследований, около 10–15% всех беременностей заканчиваются выкидышами, а с рецидивирующими потерями беременности сталкиваются 1–2% женщин. Причины потерь включают генетические и гормональные нарушения, иммунологические факторы и инфекционные заболевания [1, 2], а также внешние факторы, такие как стресс и образ жизни.

Децидуальная оболочка – это преобразованная слизистая оболочка матки, которая обеспечивает иммунную толерантность к плоду, поддерживает процессы имплантации и способствует нормальному развитию беременности. У женщин с привычным невынашиванием беременности наблюдаются нарушения в структуре и функции децидуальной оболочки, что может стать ключевым фактором потери беременности [3–5]. Диагностика рецептивности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием является важным этапом в лечении данного состояния. Рецептивность эндометрия – ключевой фактор успешной имплантации эмбриона, и его нарушение может привести к привычному невынашиванию беременности. Диагностика рецептивности эндометрия включает оценку экспрессии гормональных рецепторов (эстрогеновые, прогестероновые), маркеров воспаления (CD20, CD3), клеточной пролиферации (Ki-67) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Современные молекулярные и иммунологические методы, включая иммуногистохимию, тесты на маркеры рецептивности и молекулярное тестирование играют ключевую роль в выявлении нарушений имплантации и оптимизации лечения. Продолжение исследований в этой области позволит разработать более точные диагностические алгоритмы и улучшить исходы у женщин с нарушениями рецептивности эндометрия [6, 7].

Применение вагинального озона для улучшения рецептивности эндометрия является одним из методов, применяемых в репродуктивной медицине для повышения шансов успешной имплантации эмбриона. Озонотерапия оказывает выраженное противовоспалительное, антибактериальное и антиоксидантное действие, что способствует улучшению состояния эндометрия и его подготовки к имплантации. Один из ключевых патогенетических факторов действия озона на эндометрий – его способность регулировать оксидативный стресс. В нормальных физиологических условиях эндометрий может подвергаться воздействию активных форм кислорода, которые могут накапливаться в условиях воспаления или метаболических нарушений. Оксидативный стресс повреждает клеточные мембраны и ДНК клеток эндометрия, что нарушает их функцию и снижает рецептивность. Озон активирует антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза. Эти ферменты снижают уровень активных форм кислорода, способствуя восстановлению клеток эндометрия и защите от повреждений. Таким образом, озон помогает сохранять целостность тканей, улучшая условия для имплантации эмбриона. Воспалительные процессы в эндометрии, особенно хронический эндометрит, могут существенно снижать его рецептивность. Воспаление сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α), что приводит к изменению структуры эндометрия, нарушению васкуляризации и функции клеток.

Озон обладает выраженным противовоспалительным действием. Он ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и активирует противовоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (ИЛ)-10. Это спо-

способствует снижению воспаления и улучшению микроциркуляции в эндометрии, что восстанавливает нормальные условия для имплантации.

Важным аспектом действия озона является его влияние на кровообращение и оксигенацию тканей. Озон стимулирует образование оксида азота (NO), который расширяет сосуды и улучшает кровоснабжение тканей эндометрия. Это улучшение кровотока способствует адекватному снабжению эндометрия кислородом и питательными веществами, что является ключевым для создания оптимальной среды для имплантации.

Кроме того, озон усиливает реологические свойства крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и улучшая текучесть крови. Это особенно важно при наличии нарушений микроциркуляции, которые часто сопровождают хронические воспалительные заболевания эндометрия. Иммунологическая толерантность играет ключевую роль в успешной имплантации и развитии беременности. Озон модулирует активность иммунной системы, в частности естественных киллеров (NK-клеток), которые участвуют в регуляции плацентации. Избыточная активность NK-клеток может приводить к отторжению эмбриона на ранних сроках беременности. Исследования показывают, что озон способен нормализовать активность NK-клеток, снижая их цитотоксическое действие на клетки трофобласта. Это способствует созданию благоприятных условий для имплантации и предотвращению иммунологического отторжения эмбриона.

Регенерация и восстановление стимулируют пролиферацию клеток и регенерацию тканей за счет активации факторов роста, таких как VEGF и фактор роста фибробластов (FGF). Это способствует обновлению клеток эндометрия и восстановлению поврежденных участков, что особенно важно для женщин с истонченным или плохо функционирующим эндометрием.

Также озон стимулирует синтез коллагена и других белков внеклеточного матрикса, что улучшает структуру и эластичность эндометрия, создавая оптимальные условия для имплантации [8, 9].

PRP (Platelet-Rich Plasma) содержит факторы роста, такие как PDGF, VEGF, TGF- β , которые стимулируют ангиогенез и пролиферацию клеток в эндометрии. Эти факторы активируют клеточные процессы восстановления, что особенно полезно для женщин с тонким или поврежденным эндометрием [10, 11]. Исследования *in vitro* демонстрируют положительное влияние PRP на воспаленные или поврежденные эндометриальные клетки, что способствует улучшению их структуры и функции (M. Marini и соавт., 2016; Jang и соавт., 2017).

Цель исследования – охарактеризовать иммуногистохимические 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

Данное научное исследование проводилось в период с 2021 по 2023 г. на кафедре акушерства и гинекологии Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. Клинический материал для исследования собирался на базе Перинатального центра Хорезмской области и частной клиники «Дилором Медикал». Клинические и лабораторные анализы проводились в частных клиниках «Дилором Медикал» (договор №3, 2021 г.) и «Алфа Медсервис» (договор №2, 2022 г.).

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

Контингент обследованных женщин был разделен на две группы:

1. Основная группа – 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Женщины с привычным невынашиванием беременности разделены на две подгруппы в зависимости от типа лечения.

2. Контрольная группа – 60 здоровых женщин, обратившихся для проведения медицинского аборта по личным показаниям.

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 в период с 08:00 до 09:00. Исследования проводились методом иммуноферментного анализа на гормональном анализаторе Mindray MR-96A.

Для клинической оценки здоровья проводились анализы крови, в том числе биохимический (общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратамино-трансфераза, лактатдегидрогеназа), иммунологический (прокальцитонин, ферритин, волчаночный антикоагулянт – LA, антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела на хорионический гонадотропин) и гормональный профили. Для гормональных исследований использовались такие показатели, как уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, пролактина, тестостерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и других репродуктивных гормонов. Анализ данных проводился в соответствии с целями исследования для каждой клинической группы.

Изучение патоморфологических изменений в выскабливании матки у наблюдаемых женщин было проведено в отделе патоморфологии Республиканского института акушерства и гинекологии (РИО) и Республиканского института акушерства и медицинских технологий (РИАТМ, Ташкент).

Для исследования были отобраны образцы выскабливаний матки у 40 женщин с невынашиванием беременности (2 и более самопроизвольных выкидыша или остановка развития плода) и у 20 женщин, сделавших медицинский аборт при нормально развивающейся бе-

ременности по собственному желанию. Были оценены гистологические особенности тканей, полученных из выскабливаний матки женщин, обратившихся в отделение гинекологии Перинатального центра Хорезмской области, 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 гистопроцессора Thermo Fisher Scientific в течение 16 ч в соответствии с инструкцией. Окрашивание клеточных ядер оценивалось следующим образом:

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

Мы изучали следующие маркеры иммуногистохимии:

- CD34 – мембранный белок, молекула межклеточной адгезии, которая играет важную роль на ранних этапах гемопоза (сцепление клеток).

- Ki-67 – белок, связанный с пролиферацией клеток (также известный как MIB-1). Белок Ki-67 является отличным маркером для определения доли растущей клеточной популяции. Он также используется для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток в процентах. В акушерстве высокая активность белка Ki-67 необходима для мощного пролиферативного процесса в эндометрии беременной матки и формирования фетоплацентарного комплекса.

- Эстрогены (отвечают за рост и пролиферацию клеток). Эстриол – гормон с менее выраженной активностью, который является продуктом окисления эстрадиола и эстрона. Его преобразование в эстриол происходит преимущественно в печени.

- Прогестерон – основной прогестин, однако небольшие количества 17- α -гидроксипрогестерона, выделяемые вместе с прогестероном, оказывают схожее действие. Основная функция прогестеронов – подготовка матки к беременности и молочных желез к лактации.

- Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) – гормон, вырабатываемый оболочками эмбриона человека во время беременности. Его роль заключается в стимулировании выработки прогестерона, который необходим для поддержания беременности. Раннее выявление беременности, включая домашние экспрестесты, основаны на определении уровня ХГЧ.

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

Критерии включения: участницы исследования должны быть в возрасте от 18 до 45 лет, иметь в анам-

незе два или более случая потери беременности, а также иметь текущую беременность на момент исследования.

Критерии исключения: возраст за пределами установленного диапазона, мужской фактор бесплодия, аллоиммунный аборт, патологии матки, высокий индекс массы тела и другие состояния.

После полного обследования и установления имеющихся нарушений (3 менструальных цикла):

1. С 5-го по 21-й день менструального цикла назначаются препараты 17- β -этинилэстрадиола (ТТС-25, ТТС-100, Дивигель, Прогинова и т.д.). Способ введения препарата определяется индивидуально.

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

3. Для овуляции – ХГЧ 5000–10000 Ед однократно.

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

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

Результаты исследования

Достоверно чаще у женщин в основной группе по сравнению с контролем встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как хронический гастрит (62,6 против 6,66%; $\chi^2=3600$; $p<0,0001$), хронический холецистит (51,5 против 25%; $\chi^2=504,6$; $p<0,001$). Мы эти состояния основной группы связали с долгим применением лекарственных средств, используемых в терапии бесплодия и невынашивания беременности. Заболевание ЖКТ влияет 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.

В основной группе частота анемии была значительно выше – 156 и 32 женщины соответственно (78,8 против 53,3%; $\chi^2=480,5$; $p<0,001$). Заболевания щитовидной железы в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности – у 111 женщин (56%), а в группе сравнения – у 2 (3,33%) ($\chi^2=5940$; $p<0,0001$), что указывает на ее важную роль как фактора риска для невынашивания. Варикозное расширение вен достоверно чаще выявлялось в основной группе (47%) по сравнению с контрольной (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 контрольной группой – 173 (2,88 \pm 0,01; $p<0,001$), в то же время в контрольной группе большинство беременностей завершились срочными (доношенными) родами (157 случаев; 2,6 \pm 0,01), в то время как в основной группе таких родов было всего

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у пациенток в группах сравнения, M±m (во время развивающейся беременности)
 Table 1. Immune status indicators in patients of the comparison groups, M±m (in normal pregnancy)

Показатели	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=60)	p – value; χ^2 95% ДИ
Антифосфолипидный синдром – IgM (до 10 Ед/мл)	1,325±0,05581	0,3281±0,0564	p>0,05; $\chi^2=3,028\beta$
Max–min	[0,144–5,84]	[0,08–0,9]	
95% ДИ	(1,15; 1,49)	(0,24; 0,4)	
Антифосфолипидный синдром – IgG (до 10 Ед/мл)	4,19638±0,0783	1,6532±0,0798	p<0,05; $\chi^2=3,91$
Max–min	[0,972–5,5]	[0,5–2,3]	
95% ДИ	(3,94; 4,42)	(1,39; 1,64)	
LA (30–38 с)	44,7557±0,1965	33,23±0,2856	p<0,05; $\chi^2=3,99$
Max–min	[32,2–41,9]	[30,2–36,5]	
95% ДИ	(37,6; 46,8)	(32,7; 33,7)	
Антитела на ХГЧ IgM (0,4–0,716 мкл – положительно, 0,819 мкл – высокий положительный)	0,98431±0,01361	0,168±0,0054	p<0,05; $\chi^2=3,966$
Max–min	[0,121–0,827]	[0,11–0,23]	
95% ДИ	(0,42; 0,5)	(0,16; 0,27)	
Антитела к ХГЧ IgG (0,4–0,716 мкл – положительно, 0,819 мкл – высокий положительный)	1,706331±0,0617	0,4175±0,0518	p<0,05; $\chi^2=3,97$
Max–min	[0,102–4,66]	[0,1–0,9]	
95% ДИ	(0,42; 0,8)	(0,32; 0,5)	
Антитела к тиреоидной пероксидазе (0–30 МЕ/мл)	141,506±11,671	22,22±2,3956	p<0,001; $\chi^2=640,3$ CI 99%
Max–min	[24–865]	[5–100]	
95% ДИ	(105,16; 176,7)	(18,4; 25,5)	

108 (0,55±0,01; p<0,01). Число выкидышей в основной группе чрезвычайно высоко – 624 (3,15±0,01) случая, что значительно отличается от контрольной группы, где зафиксировано всего 2 (0,03±0,01) выкидыша (p<0,0001). Преждевременные роды зарегистрированы только в основной группе (18 случаев; 0,09±0,01). И с этим связано увеличение случаев анте- и постнатальной смертности плода. В основной группе наблюдаются случаи антенатальной (20 случаев; 0,1±0,01) и постнатальной (22 случая; 0,11±0,01) гибели плода. В контрольной группе таких случаев нет. Число медицинских аборт в основной группе значительно ниже – 5 (0,025±0,01) против 14 (0,23±0,01), – чем в контрольной группе (p<0,01), что может быть связано с тем, что женщины основной группы, вероятно, стремятся сохранить беременность, несмотря на осложнения, тогда как в контрольной группе аборт могли быть проведены по желанию женщины. Курение отца значительно чаще встречалось в основной группе 17,7%, чем в контрольной 5%. Статистическая значимость (p<0,00001) и высокое значение $\chi^2=4563$ указывают на сильную корреляцию между курением отца и невынашиванием беременности у женщины. Употребление алкоголя матерью (7,57%) и отцом (14%) также значительно чаще встречалось в основной группе, чем в контрольной – 1,7% и 11,7% (p<0,001).

Можно сделать вывод, что все три рассматриваемые вредные привычки (курение отца, употребление алкоголя матерью и отцом) значительно чаще встречались у женщин с невынашиванием беременности. Это указывает на важную роль факторов окружающей среды и образа жизни обоих партнеров в исходах беременности.

Различия между основной и контрольной группами статистически значимы, что подчеркивает необходимость включения этих факторов в программы прегравидарной подготовки и консультирования пар, планирующих беременность.

При исследовании общего анализа крови выявлено, что пациентки с невынашиванием беременности имеют существенно более низкий уровень гемоглобина – 90,4 г/л (95% ДИ 88,68–92,1) по сравнению с контрольной группой – 112,88 г/л (95% ДИ 109,4–114,9; $\chi^2=4,47$; p<0,05). Наше внимание привлек еще один важный момент: общее число лейкоцитов было повышено 1,5 раза в основной группе по сравнению с контролем – соответственно 9,1181±0,181×10⁹/л и 5,923±0,1167×10⁹/л, но не превышало референсных показателей. Высокий уровень палочкоядерных нейтрофилов у женщин основной группы (77,782±0,0547%) по сравнению с контрольной (62,085±0,468%) указывал на наличие воспалительного процесса ($\chi^2=3,96$; p<0,05). Хотя при проведении обследования у женщин не было симптоматики, указывающей на наличие острых инфекционных процессов. Снижение уровня лимфоцитов (20,151±0,6077%) у женщин с невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой (31,712±0,51%) может указывать на угнетение иммунной системы ($\chi^2=4,21$; p<0,05). Частота встречаемости повышения СОЭ у пациенток основной группы (16,112±0,429 мм/ч) значимо отличалась от контрольной группы (9,883±0,6336 мм/ч); $\chi^2=3,92$; p<0,05.

В табл. 1 отражены ключевые иммунологические показатели, которые играют важную роль в патогенезе невынашивания беременности. Антифосфолипидные ан-

Таблица 2. Иммуногистохимические показатели децидуальной оболочки во время медицинского аборта у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению с группой сравнения, М±м
Table 2. Immunohistochemical indicators of the decidua during therapeutic termination of pregnancy in patients with miscarriage relative to the comparison group, M±m

Показатели 1. < 10% низкий, позитивная реакция 2. 10–20% средний позитив 3. >20% высокий позитив	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=20)	p – value; χ^2 ДИ 95%
Эстроген	7,525±0,2259	15,15±0,538	p<0,05; $\chi^2=3,83$ ДИ 95%
Max–min	[2–15]	[10–20]	
Прогестерон	10,025±0,172	18,95±0,4258	p<0,05; $\chi^2=4,2$ ДИ 95%
Max–min	[5–15]	[14–20]	
ХГЧ	16,6±0,1265	18,8±0,1785	p>0,05; $\chi^2=0,25$ CI 0,95%
Max–min	[11–20]	[16–20]	
CD-34	8,525±0,1625	15,5±0,349	p<0,05; $\chi^2=3,85$ ДИ 95%
Max–min	[7–15]	[10–18]	
Ki-67	10,275±0,1421	16,2±0,3703	p>0,05; $\chi^2=2,16$ CI 0,95%
Max–min	[8–15]	[10–19]	
CD-20	20,675±0,169	9,9±0,5257	p<0,001; $\chi^2=11,7$ ДИ 95%
Max–min	[16–25]	[6–15]	

титела класса IgM значимо выше в основной группе (1,325±0,05581 против 0,3281±0,0564 Ед/мл), разница между группами не достигла статистически значимой разницы ($\chi^2=3,028$; $p>0,05$), но показатель имеет клиническое значение. Антифосфолипидные антитела класса IgG также значительно выше в основной группе (4,19638±0,0783 Ед/мл; 95% ДИ 3,94–4,42 против 1,6532±0,0798 Ед/мл; 95% ДИ 1,39–1,64). Это свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса у женщин с невынашиванием беременности и имеет статистически значимое различие ($\chi^2=3,91$; $p<0,05$). Антифосфолипидные антитела IgG могут взаимодействовать с мембранами клеток сосудистой стенки, приводя к тромбообразованию и нарушению кровообращения в плаценте.

Антитела к ХГЧ класса IgM в основной группе значительно выше по сравнению с контрольной группой (соответственно 0,98431±0,01361 мкл; 95% 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 антител к ХГЧ класса IgG в основной группе (1,706331±0,0617 мкл против 0,4175±0,0518 мкл) в 4 раза больше, чем в контрольной, 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 IgG был равен 4,66 мкл, что выше в 11,7 раза по сравнению с нормой. Эти антитела могут блокировать действие ХГЧ, что приведет к нарушению имплантации и развития плода.

Повышенные уровни LA у женщин с невынашиванием беременности (44,7557±0,1965 с; 95% ДИ 37,6–46,8) по сравнению с контрольной группой (33,23±0,2856 с; 95% ДИ 32,7–33,7; $\chi^2=3,99$; $p<0,05$) указывают

на повышенный риск тромбообразования, что может блокировать нормальный кровоток в плаценте.

Уровень антител к тиреоидной пероксидазе значительно выше у женщин с невынашиванием беременности (141,506±11,671 МЕ/мл против 22,22±2,3956 МЕ/мл). Статистическая значимость $\chi^2=640,3$; $p<0,001$ указывает на высокий риск развития осложнений, связанных с нарушениями функции щитовидной железы, и, соответственно, нарушенную гормональную поддержку беременности (см. табл. 1).

На основании проведенного исследования нами установлено, что имеются значительные различия между группами по ряду иммунологических показателей. Повышенные уровни антифосфолипидных антител и антител к ХГЧ и тиреоидной пероксидазе 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.

В основной группе концентрация витамина D существенно ниже, что указывает на его дефицит у женщин с невынашиванием беременности. Средний уровень в основной группе (21,683 нг/мл) соответствует умеренному дефициту, тогда как в контрольной группе (56,305 нг/мл) уровень витамина D приближается к оптимальному. Это различие является статистически значимым ($\chi^2=5,74$, $p<0,001$), и низкий уровень витамина D может быть связан с повышенным риском выкидыша, так как этот витамин играет ключевую роль в иммунной регуляции и поддержании здоровья плаценты.

Уровень фолиевой кислоты также существенно ниже у женщин с невынашиванием беременности (6,0672±0,175 нг/мл) по сравнению с контрольной группой

Таблица 3. Температура тела у пациенток обследуемых групп
Table 3. Body temperature in patients of the studied groups

Показатели	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=60)	p – value; χ^2
Днем	37,168±0,035	36,65±0,0376	p>0,05; $\chi^2=0,007$
Max–min	[36,4–38,7]	[36,1–36,9]	
95% ДИ	(37,0–37,3)	(36,5–36,7)	
Вечером	37,32±0,0496	36,46±0,044	p>0,05; $\chi^2=0,02$
Max–min	[36,1–38,7]	[36,1–36,8]	
95% ДИ	(37,1–37,5)	(36,4–36,5)	

Таблица 4. Корреляционные связи (r) между иммунологическими показателями пациенток с невынашиванием беременности
Table 4. Correlations (r) between immunological indicators of patients with miscarriage

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции	χ^2	p
Анти-ХГЧ	Антитела к тиреоидной пероксидазе	0,088586747	640,3757784	p<0,05
	LA	0,053429112	3,997645516	0,045563871
	Антифосфолипидные антитела	0,019985287	4,82518528	0,028046851

(13,5018±0,633 нг/мл). Это различие статистически значимо ($\chi^2=4,09$, p<0,05).

Уровень С-реактивного белка, являющегося маркером воспаления, не показал значимых различий между группами ($\chi^2=0,01$, p>0,05).

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 начинает снижаться. Уровень ИЛ-18 значительно выше в контрольной группе (210 пг/мл) по сравнению с основной (96 пг/мл). Это различие также статистически значимо ($\chi^2=5,74$, p<0,001). Более высокие уровни ИЛ-18 в контрольной группе 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 увеличить риск прерывания беременности.

В табл. 2 представлены ключевые иммуногистохимические 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. Выраженная гипэкспрессия эстрогеновых рецепторов в децидуальной оболочке в 2 раза ниже в основной группе по сравнению с контрольной (7,525±0,2259 против 15,15±0,538, $\chi^2=3,83$; p<0,05). Прогестероновые рецепторы также значительно ниже в основной группе (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 основной (16,6±0,1265) и (18,8±0,1785)

контрольной группами не выявлено ($\chi^2=0,25$; p>0,05).

Экспрессия CD-34, маркера ангиогенеза, в 2 раза снижена в основной группе по сравнению с контрольной (8,525±0,1625 и 15,5±0,349 соответственно; $\chi^2=3,85$; p<0,05). CD-34 – это показатель васкуляризации и роста новых кровеносных сосудов, что критически важно для развития и поддержания беременности. Снижение уровня этого маркера в основной группе может свидетельствовать о недостаточности кровоснабжения тканей, и нарушениях плацентации или васкуляризации. Ki-67, маркер клеточной пролиферации, показывает повышенную активность в контрольной группе (6,2±0,3703) по сравнению с основной (10,275±0,1421), что указывает на повышенное деление клеток в децидуальной оболочке при нормальной беременности, но этот показатель был статистически не достоверен ($\chi^2=2,16$; p>0,05).

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

Температура тела днем у женщин с невынашиванием беременности выше (37,168±0,035; 95% ДИ 37–37,3), чем у здоровых женщин (36,65±0,0376; 95% ДИ 36,5–36,7), хотя разница не является статистически значимой ($\chi^2=0,007$; p>0,05). Как и днем, вечером у женщин с невынашиванием беременности температура выше (37,32±0,0496; 95% ДИ 37,1–37,5), чем у женщин в контрольной группе (36,46±0,044; 95% ДИ 36,4–36,5), хотя и незначительно ($\chi^2=0,02$; p>0,05). При сравнении описываемого критерия между группами оказалось, что его максимальная медиана была зарегистрирована у женщин с ранними невынашиваниями беременности (38,7 °C). При анализе данных нужно учитывать, что у женщин на данный момент острых воспалительных заболеваний не наблюдалось, их мы исклю-

чили из исследования (табл. 3). Значит, повышение температуры тела может быть связано с повышенной активностью иммунной системы или другими реакциями организма на стрессы беременности.

Статистический анализ ассоциативных связей продемонстрировал высокодостоверные прямые корреляционные изменения. Между анти-ХГЧ и антителами к тиреоидной пероксидазе наблюдается положительная корреляция (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, что подтверждается $p<0,05$. Коэффициент корреляции 0,0534 указывает на положительную корреляцию между анти-ХГЧ и антигенами LA. Значение $\chi^2=3,997645516$ указывает на статистическую значимость, подтверждаемую $p=0,0456$. 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, антителами к тиреоидной пероксидазе и LA у женщин с невынашиванием беременности указывают на сложные механизмы взаимодействия между иммунной системой и гормональной регуляцией.

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 1а-группе эстрогеновая экспрессия с высокой позитивной реакцией выявлена у 75% женщин, что имело статистическую значимость $p<0,05$ (табл. 4).

После лечения уровень экспрессии рецепторов к прогестерону 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 CD-20 в 1а-группе, где отмечается негативная реакция у 60% и низкопозитивная реакция у 40% ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, исследование экспрессии эстрогенов и прогестерона в структурах эндометрия исследуемых групп выявило значимые отличия в виде достоверного уменьшения показателей у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, 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. Увеличение температуры тела 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 interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Айламазян Э.К., Радзинский В.Е. Профилактика осложнений в ранние сроки беременности. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti>
Aylamazyan E.K., Radzinsky V.E. Prevention of complications in early pregnancy. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
2. 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. The risk of habitual miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25 (in Russian).
3. Григушкина Е.В., Малышкина А.И. Патогенетические аспекты привычного невынашивания. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti>
Gribushkina E.V., Malyshkina A.I. Pathogenetic aspects of habitual miscarriage. 2020. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-privychnogo-nevynashivaniya-beremennosti> (in Russian).
4. 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. *РМЖ. 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. *Russian Medical Journal. Mother and child*. 2023;6(3):219-25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-1 (in Russian).
5. Bender Atik R, Christiansen OB et al; ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023;2023(1):hoad002. DOI: 10.1093/hropen/hoad002
6. Matrizayeva GD, Ikhtiyarova GA. Immunohistochemical features of the endometrium in miscarriage. *World Bulletin of Public Health* 2022;17:105-07.
7. Матризаева Г.Д. Иммуногистохимический метод обследования эндометрия при привычном невынашивании беременности в первом триместре. *Журнал гуманитарных и естественных наук* 2023(8):93-7.

- Matrizayeva G.D. Immunohistochemical method of endometrial examination in case of habitual miscarriage in the first trimester. *Journal of Humanities and Natural Sciences* 2023(8):93-7 (in Russian).
8. Радзинский В.Е. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема и медицинские решения. 2021. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya>
Radzinsky V.E. Habitual miscarriage of pregnancy: a social problem and medical solutions. 2021. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/privychnoe-nevynashivanie-beremennosti-sotsialnaya-problema-meditsinskie-resheniya> (in Russian).
 9. 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
 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. Friedler S et al. Ultrasonography in Endometrial Receptivity Evaluation Post-ART. *Hum Reprod Update* 1996;2(4):323-35. DOI: 10.1093/humupd/2.4.323
-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Матризаева Гулнара Джуманиязовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии, Ургенчский филиал, Ташкентская медицинская академия.
E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

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

Поступила в редакцию: 18.11.2024

Поступила после рецензирования: 20.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Received: 18.11.2024

Revised: 20.11.2024

Accepted: 21.11.2024