

УДК 618.2-06.017.1:612.63.025.5:616.441-008

ДЕМИНА Т. Н., ФІРСОВА Н. А., АЛИПОВА Н. Ф.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН – НОСИТЕЛЬНИЦ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ

РЕЗЮМЕ. Цель: изучение уровня цитокинов Th I типа и Th II типа и их влияние на течение гестационного процесса у беременных – носительниц антител к тиреоидной пероксидазе в первом триместре.

Материалы и методы. Проведено проспективное клинично-лабораторное, иммунологическое обследование и анализ течения I триместра 60 беременных женщин – носительниц антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) в сроке гестации 6-12 недель. Критерием отбора стал повышенный уровень АТ-ТПО при эутиреоидном статусе щитовидной железы. Группу сравнения составили 40 практически здоровых женщин аналогичного возраста с доказанным в результате ультразвукового и клинично-лабораторного обследования отсутствием тиреоидной патологии.

Результаты. При исследовании течения I триместра у 43,3% женщин с повышенным уровнем АТ-ТПО наблюдалась угроза прерывания беременности, сопровождающаяся отслойкой хориона, что достоверно чаще, чем у 15% пациенток группы сравнения ($p < 0,05$). У 5% наблюдаемых пациенток основной группы к 12 неделям произошли самопроизвольные аборт, в группе сравнения самопроизвольных прерываний не зафиксировано. При гормональном мониторинге нормальный уровень прогестерона имел место у 95% пациенток – носительниц АТ-ТПО. Снижение прогестерона отмечалось только у 5% пациенток основной группы и у 12,5% – группы сравнения ($p < 0,05$). В результате изучения содержания в сыворотке крови цитокинов Th I типа (гамма-интерферон (γ -INF), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин (IL-2)) и Th II типа (интерлейкин (IL) 4 и 10) в I триместре беременности выявлено достоверное увеличение уровня γ -INF, TNF- α , IL-2 у беременных – носительниц АТ-ТПО по сравнению с аналогичными показателями у пациенток группы сравнения ($p < 0,05$).

Выводы. I триместр беременности у женщин – носительниц АТ-ТПО протекал на фоне угрозы прерывания беременности при отсутствии изменений в гормональном фоне. При изучении цитокинового профиля у пациенток – носительниц АТ-ТПО выявлено достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов γ -INF, TNF- α , IL-2. Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе продукции цитокинов, нарушении гестационной иммуносупрессии и изменении соотношения Th-I/ Th-II в сторону Th-I, что может являться причиной угрозы прерывания беременности у женщин – носительниц АТ-ТПО.

Ключевые слова: цитокины, носительство антител к тиреоидной пероксидазе, I триместр беременности, прогестерон, угроза прерывания.

В настоящее время не существует единой точки зрения на роль антител к ткани щитовидной железы (АТ-ЩЖ) в генезе осложнений беременности. Как известно, АТ-ЩЖ могут обнаруживаться у абсолютно здоровых людей, при этом в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Среди женщин репродуктивного возраста распространенность классических АТ-ЩЖ (к тиреоглобулину – АТ-ТГ и пероксидазе тиреоцитов – АТ-ТПО) достигает 5–10%. Под носительством антитиреоидных антител понимают выявление повышенного уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к ти-

реоглобулину (АТ-ТГ) на фоне нормальной структуры и функции щитовидной железы (ЩЖ). По литературным данным, носительство АТ-ЩЖ без нарушения функции ЩЖ не требует проведения какого-либо лечения [2]. Согласно данным литературы самым чувствительным скрининговым тестом для определения аутоиммунной патологии ЩЖ является наличие антител к тиреопероксидазе [3]. При выявлении повышенного уровня АТ-ТПО без других признаков аутоиммунного тиреоидита рекомендована динамическая оценка функции ЩЖ во время беременности (в каждом триместре) [3]. Тем

не менее, результаты ряда исследований показали, что риск спонтанного прерывания беременности у женщин – носительниц АТ-ТПО превышает таковой у женщин без них в 2–4 раза. Наиболее велик этот риск в I триместре беременности [2, 4]. В основе аутоиммунного заболевания ЩЖ лежат деструктивно-воспалительные аутореактивные процессы [1, 4, 7]. Указанные процессы обусловлены иммунодисрегуляцией вследствие дефектов механизмов толерантности и усиления аутоагрессии по отношению к собственным антигенам. В качестве признаков иммунодисрегуляции описаны различные нарушения цитокинового статуса, характерные для большинства эндокринных аутоиммунных заболеваний [4, 5]. Учитывая значение цитокинового профиля в патогенезе развития осложнений беременности, изучение вопросов, связанных с механизмами развития этих процессов у беременных-носительниц АТ-ТПО, представляет значительный интерес.

Целью исследования явилось изучение уровня цитокинов I и II типа, а также их влияние на течение гестационного процесса у беременных – носительниц антител к тиреоидной пероксидазе в первом триместре.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное клиничко-лабораторное, иммунологическое обследование и анализ течения первого триместра 60 беременных женщин – носительниц антител к тиреоидной пероксидазе в сроках гестации 8–10 недель. Критериями включения беременных в исследуемые группы были: гестационный срок 8–10 недель, объем ЩЖ меньше 18 см^3 , уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в ранние сроки гестации меньше 2 мМЕ/л , уровень АТ-ТПО выше 100 МЕд/л , нормальные значения свободного тироксина (fT4), наличие информированного согласия женщины на участие в исследовании. Средний уровень АТ-ТПО составил $586,2 \pm 341,1 \text{ МЕд/л}$. Эти беременные составили основную группу. В группу сравнения вошли 40 практически здоровых женщин аналогичного возраста с доказанным в результате ультразвукового и клиничко-лабораторного обследования отсутствием тиреоидной патологии (ТТГ – $0,89 \pm 0,06 \text{ мМЕ/л}$, fT4 –

$18,46 \pm 1,13 \text{ пмоль/л}$ (N 11,5–23,0), АТ-ТПО – $4,45 \pm 1,36 \text{ МЕд/мл}$) и без репродуктивных потерь. Медико-социальные характеристики сравниваемых групп не выявили существенных различий, что позволило проводить сопоставление.

Содержание фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина (IL)-2, IL-4 и IL-10, гамма-интерферона (γ -INF) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно рекомендациям производителя. Оптическую плотность растворов регистрировали при длине волны 450 нм. Концентрацию рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в пг/мл.

Лабораторные (общеклинические, биохимические, гормональные) и функциональные (УЗИ щитовидной железы, УЗИ плода) исследования осуществлялись на базе Донецкого регионального центра охраны материнства и детства. Определение тиреоидного статуса, иммунологические исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ДонНМУ им. М. Горького.

Статистическая обработка полученных данных произведена с подсчетом среднего значения (M), ошибки среднего (m), достоверность различий оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных женщин обеих групп составил $27,0 \pm 2,4$ года.

При изучении становления менструальной функции обследованных женщин, нарушения менструального цикла наблюдались в основной группе у каждой шестой пациентки. Среди беременных группы сравнения менструации установились либо сразу, либо в течение первого года. Нерегулярный менструальный цикл у пациенток основной группы может свидетельствовать о наличии дисфункции гипофизарно-яичниковой системы.

Заболевания воспалительного характера гениталий (хронический сальпингофорит, хронический эндометрит, цервицит) отмечены в анамнезе у беременных-носительниц АТ-ТПО достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

При анализе частоты осложнений в I триместре установлено, что у 26 (43,3%) женщин с повышенным уровнем АТ-ТПО наблюдалась угроза прерывания беременности, сопровождающаяся отслойкой хориона. В группе сравнения аналогичное осложнение зарегистрировано в 6 (15%) случаях ($p < 0,05$). При УЗИ определялся гипертонус миометрия у 49 (81%) женщин основной группы и у 8 (20%) – группы сравнения ($p < 0,05$). У наблюдаемых пациенток основной группы к 12 неделям произошло 3 (5%) самопроизвольных

аборта, в группе сравнения самопроизвольных прерываний не зафиксировано.

При гормональном мониторинге нормальный уровень прогестерона имел место у 57 (95%) пациенток – носительниц АТ-ТПО. Снижение содержания прогестерона отмечалось у 3 (5%) пациенток основной и у 5 (12,5%) – группы сравнения ($p < 0,05$). Повышения концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С) у пациенток сравниваемых групп не выявлено ($p > 0,05$, табл. 1).

Таблица 1. Уровень прогестерона, кортизола, ДЭА-с у обследованных женщин ($M \pm m$)

Гормоны	Основная группа, N=60	Группа сравнения, N=40	p
Прогестерон, нмоль/л	106,0±9,6	96,0±4,6	0,0411
Кортизол, нмоль/л	219,0±8,7	231,0±10,2	0,0137
ДЭА-С, мкг/100мл	113,0±9,5	115,0±9,7	0,0255

Учитывая, что гормональный фон у пациенток обследованных групп не отличался, а угроза прерывания достоверно чаще наблюдалась в основной группе, нами была предпринята попытка выяснения причины данного осложнения беременности.

В результате изучения содержания цитокинов Th I типа (гамма-интерферон (γ -INF), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин (IL-2)) и Th II типа (интерлей-

кин (IL) 4 и 10) в сыворотке крови в первом триместре беременности выявлено достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов γ -INF, TNF- α , IL-2 у беременных – носительниц АТ-ТПО по сравнению с аналогичными показателями у пациенток группы сравнения ($p < 0,05$, табл. 2). При изучении IL-4 и IL-10 в сравниваемых группах достоверных различий выявлено не было ($p < 0,05$).

Таблица 2. Уровни иммунорегуляторных цитокинов у обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, N=60	Группа сравнения, N=40	p
γ -INF, пг/мл	49,39±1,88	1,29±0,06	0,046
TNF- α , пг/мл	36,94±2,80	6,74±0,30	0,001
IL-2, пг/мл	11,63±2,79	1,93±0,99	0,001
IL-10, пг/мл	6,23±2,92	9,31±3,90	0,2121
IL-4, пг/мл	3,64±1,92	3,32±1,87	0,9561

Согласно современным представлениям, для беременности характерно преобладание физиологической супрессии иммунной системы. Данные изменения направлены на максимальное увеличение толерантности к чужеродным отцовским антигенам. При физиологической беременности происходит изменение соотношения цитокинов Т-хелперов I типа в сторону преобладания Т-

хелперов II типа, которые за счет продукции IL-4 и IL-10 способствуют физиологической иммунной супрессии и толерантности, и уменьшение количества Т-хелперов I типа, обладающих цитотоксическим и цитолитическим эффектом при активации γ -INF и IL-2. Такое изменение соотношения Th-I/ Th-II происходит за счет эффектов прогестерона, которые подавляют образование воспали-

тельних цитокинів [8]. У пацієнток основної групи дані зміни не походять ввиду підвищеного рівня АТ-ТПО.

У жінок – носительниць АТ-ТПО виявлено достовірне збільшення рівня провоспалительних активних цитокинів γ -INF, TNF- α , IL-2, що свідчить про дисбаланс продукції цитокинів, порушення гестаційної імунносупресії та зміні співвідношення Th-I/ Th-II в бік Th-I. Така дисфункція імунної системи пов'язана з підвищенням АТ-ТПО. Виявлені патологічні зміни на фоні нормального гормонального профілю можуть привести до обмеження інвазії трофобласта, порушуючи його нормальне формування. Також при хронічному аутоімунному процесі надмірна кількість провоспалительних цитокинів веде до активації протромбінази, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласта та його відшарування.

Висновки

Таким чином, на основі результатів проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що I тримістр вагітності у жінок – носительниць АТ-ТПО протікає на фоні загрози переривання вагітності при відсутності змін у гормональному фоні. При вивченні цитокинового профілю у пацієнток – носительниць АТ-ТПО виявлено достовірне збільшення рівня провоспалительних цитокинів γ -INF, TNF- α , IL-2 та відсутність відмінностей IL-4 та IL-10 у вагітних досліджуван-

них груп. Отримані дані свідчать про дисбаланс продукції цитокинів, порушення гестаційної імунносупресії та зміні співвідношення Th-I/ Th-II в бік Th-I, що може бути причиною загрози переривання вагітності у жінок – носительниць АТ-ТПО.

Список літератури

1. Болотская Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреоидитом/ Л.А. Болотская, Т.П. Маркова // Иммунология. – 2002. – №3. – С.175-177.
2. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы/ Глазнова Т.В., Бубнова Л.Н., Трунин Е.М. [и др.]// Пробл. эндокринологии. – 2004. – №3. – С.29-32.
3. Фадеев В. Патология щитовидной железы и беременность/ В. Фадеев // Врач. – 2008. – №5. – С. 11-16.
4. Autoimmune thyroid disease and pregnancy/ Amino N., Tada H., Hidaka Y. // J. Endocrinol. Invest. – 1996. – V.19 – P. 59-70.
5. Reproductive immunology/ Beer A.E., Kwak J.Y.H., Ruiz J. / Rich R.R., Fleisher T.A., eds. // Clinical immunology: principles and practice. – St. Louis: Mosby-Year Book, 1996 – P. 1537-1540.
6. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity/ Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H.A. // Endocr.Rev. – 1997. – Vol. 18. – P. 107-134.
7. Defective maturation and function of antigen presenting cells in type 1 diabetes/ Jansen A., van Hagen M., Drexhage H.A. // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 491-492.
8. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production / Szekeres-Bartho J., Faust Z., Varga P. [et al.]// Am. J. Reprod. Immunol. – 1996. – Vol. 35. – № 4. – P. 348-351.

Отримано 28/03/2014

ДЬОМІНА Т. М., ФІРСОВА Н. О., АЛІПОВА Н. Ф.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФІЛЮ І ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ПЕРШОМУ ТРИМІСТРІ У ЖІНОК – НОСІЇВ АНТИТІЛ ДО ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ

РЕЗЮМЕ. Мета: вивчення рівня цитокинів Th I типу та Th II типу та їх вплив на перебіг гестаційного процесу у вагітних-носітельок антитіл до тиреоїдної пероксидази в першому тримістрі.

Матеріали і методи. Проведено проспективне клініко-лабораторне, імунологічне обстеження і аналіз перебігу I тримістру 60 вагітних жінок – носієв антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) в терміні гестації 6-12 тижнів. Критеріями відбору з'явилися наявність підвищеного рівня АТ-ТПО при еутиреоїдному статусі щитовидної залози. Групу порівняння склали 40 практично здорових жінок аналогічного віку з доведеною в результаті ультразвукового та клініко-лабораторного обстеження відсутністю тиреоїдної патології.

Результати. При дослідженні перебігу I тримістру у 43,3% жінок з підвищеним рівнем АТ-ТПО спостерігалася загроза переривання вагітності, що супроводжувалася відшаруванням хоріона, що достовірно частіше, ніж у 15% пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$). У 5% спостережуваних пацієнток основної групи до 12 тижнів сталися мимовільні аборти, в групі порівняння таких не зафіксовано. При гормональному моніторингу нормальний рівень прогестерону мав місце у 95% пацієнток – носительок АТ-ТПО. Зниження прогестерону відзначалося тільки у 5% пацієнток основної і у 12,5% – групи порівняння ($p < 0,05$). Проведено визначення цитокинів Th I типу (гамма-інтерферон

(γ -INF), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкін (IL-2)) і Th II типу (інтерлейкін (IL) 4 і 10) у пацієнток обох груп. В результаті їх вивчення вмісту в сироватці крові в I триместрі вагітності виявлено достовірне збільшення рівня γ -INF, TNF- α , IL-2 у вагітних – носительок АТ-ТПО в порівнянні з аналогічними показниками у пацієнток групи порівняння. При вивченні IL-4 та IL-10 в порівнюваних групах достовірних відмінностей виявлено не було ($p < 0,05$),

Висновки. I триместр вагітності у жінок – носительок АТ-ТПО перебігав на тлі загрози переривання вагітності за відсутності змін в гормональному фоні. При вивченні цитокинового профілю у пацієнток – носительок АТ-ТПО виявлено достовірне збільшення рівня прозапальних цитокинів γ -INF, TNF- α , IL-2 і відсутність відмінностей IL-4 та IL-10 у вагітних обстежених груп. Отримані дані свідчать про дисбаланс продукції цитокинів, порушення гестаційної імуносупресії і зміні співвідношення Th-I/ Th-II в сторону Th-I, що може бути причиною загрози переривання у жінок – носительок АТ-ТПО.

Ключові слова: цитокини, носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази, I триместр вагітності, прогестерон, загроза переривання.

DEMINA T. N., FIRSOVA N. A., ALIPOVA N. F.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky
Donetsk Regional Center for Mother and Child Care

CYTOKINE PATTERN FEATURES AND PREGNANCY IN THE FIRST TRIMESTER IN FEMALE CARRIERS OF ANTIBODIES TO THYROID PEROXIDASE

SUMMARY. Objective. To study the role of cytokines and biological gestation in pregnant-carriers of antibodies to thyroid peroxidase in the first trimester.

Materials and Methods. A prospective clinical, laboratory, immunological examination and analysis of the course of the first trimester, 60 pregnant women carriers of antibodies to thyroid peroxidase in gestation 6-12 weeks. Selection criteria were the presence of elevated levels of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) euthyroid status of thyroid gland. The comparison group consisted of 40 healthy women of similar age with proven as a result of ultrasound and clinical and laboratory examination of the lack of thyroid pathology.

Results. In the study of the flow I trimester, 43.3% women with elevated TPO observed threat of abortion, accompanied by detachment of the chorion, which is significantly more than in 15% patients of the comparison group ($p < 0,05$). We observed patients of the main group at 12 weeks was 5% of spontaneous abortion in the control group spontaneous abortion is not fixed. With hormonal monitoring, normal progesterone levels occurred in 95% patients, carriers of TPO. A reduction in progesterone has only occurred in 5% patients of the main group and 12.5% of the comparison group ($p < 0,05$). Determining conducted Th I cytokine type (gamma interferon (γ -INF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-2)) and Th II type (interleukin (IL) 4 and 10) in patients both groups. As a result of their study of serum in the I trimester of pregnancy showed a significant increase in the levels of γ -INF, TNF- α , IL-2 in pregnancy-carriers TPO compared with those in the comparison group patients. In the study of the IL-4 and IL-10 in the test and control groups showed significant differences were not ($p < 0,05$)

Conclusions. The first trimester of pregnancy in female carriers of TPO, proceeded against the threat of termination of pregnancy in the absence of changes in the hormonal background. When studying cytokine profile in patients, carriers TPO showed a significant increase in the level of proinflammatory cytokines γ -INF, TNF- α , IL-2 and no differences, and IL-4 IL-10 pregnant examined groups. The findings suggest that an imbalance of cytokine production, inappropriate gestational immunosuppression and changing the ratio of Th-I/ Th-II towards Th-I, which may be the cause of the threat of termination in female carriers of TPO.

Keywords: cytokines, carriage of antibodies to thyroid peroxidase, pregnancy, I trimester, progesterone, the threat of termination.