

Особливості цитокинового статусу жінок із ранніми втратами вагітності

О.В. Трохимович

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Вивчено цитокиновий статус жінок із загрозою переривання вагітності та викиднем, що не відбувся, в термінах 4–11 тиж вагітності. Установлено підвищення продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 на тлі зниження концентрацій прозапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, що свідчить про порушення фетопротективних механізмів. Дослідження цитокинового статусу є важливим для оцінювання спрямованості імунної відповіді, прогнозування розвитку гестаційних ускладнень, а також результату вагітності для матері та плода: зміни балансу про- і протизапальних медіаторів на місцевому та системному рівнях можуть бути критеріями загрози переривання вагітності.

Ключові слова: цитокіни, загроза переривання вагітності, викидень, що не відбувся, ранні терміни вагітності.

На сучасному етапі питання патогенезу ускладненого перебігу вагітності розглядають з позицій клінічної імунології. Згідно з сучасними уявленнями, нормальний перебіг вагітності багато в чому визначається співвідношенням імуномодулювальних та імуносупресивних ефектів в організмі матері, в реалізації яких безпосередню участь беруть регуляторні протеїни – компоненти цитокинової системи. Установлено, що при фізіологічному перебігу вагітності цитокиновий баланс зміщується в бік імуносупресорних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ТФР- β), які інгібують реакції клітинного імунітету та стимулюють продукцію блокувальних антитіл Th-1-типу відповіді, що характеризується продукцією прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12, інтерферону- γ , фактора некрозу пухлини- α) та переважно клітинними реакціями, що є несприятливим для вагітності та призводить до її передчасного переривання за рахунок цитотоксичної та цитостатичної дії на трофобласт [3–5]. Індукція та підтримка гестаційної імуносупресії досягається в результаті складної взаємодії цитокін-опосередкованих та клітинних механізмів регуляції імунітету у вагітних. На розвиток Th-1- та Th-2-типів відповіді впливає низка факторів. Основними тригерами, що стимулюють синтез цитокінів в моноцитах, макрофагах з наступним розвитком каскаду патологічних імунних реакцій, є інфекційні агенти, що здатні тривало персистувати в ендометрії, а в лімфоцитах – специфічні агенти [6–9]. Незважаючи на численні дослідження в галузі імунології репродукції, ще й досі остаточно не визначено роль різних цитокінів в генезі фізіологічної вагітності, не вирішено питання скринінгових маркерів розвитку її патологічного перебігу.

Мета дослідження: вивчення особливостей цитокинового профілю у жінок із загрозою переривання вагітності та викиднем, що не відбувся, на ранніх термінах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети нами було обстежено 48 жінок в термінах 4–11 тиж вагітності віком 23–35 років: 15 жінок із загрозою переривання вагітності (перша група), 18 жінок із викиднем, що не відбувся (друга група), 15 жінок з одноплідною вагітністю, що нормально розвивається (контрольна група).

Дослідження цитокинового профілю проводили шляхом визначення концентрацій інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтер-

лейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), інтерлейкіну-17 (ІЛ-17), рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (ІЛ-1RA), гамма-інтерферону (γ -INT) у сироватці крові. Визначення концентрації цитокінів в сироватці крові проведено методом твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою тест-системи Вектор-БЕСТ (Росія). Реакцію проводили відповідно до рекомендацій виробника.

Статистичне оброблення отриманих результатів виконували варіаційно-статистичним методом із використанням кореляційного аналізу та t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок першої групи складав $25,8 \pm 2,6$ року, другої – $27,5 \pm 2,9$, контрольної групи – $24,2 \pm 2,1$ року. У контрольній групі 10 (66,7%) жінок були першовагітними, а решта мали в анамнезі фізіологічні термінові пологи. У першій та другій групах першовагітними були 8 (53,3%) та 10 (55,6%) пацієнток відповідно. Обтяжений перебіг попередньої вагітності відзначали 6 (40,0%) жінок першої групи та 7 (38,9%) другої групи. Про наявність хронічних запальних захворювань статевих органів в анамнезі свідчили 8 (53,3%) пацієнток першої групи та 12 (66,7%) другої групи. Лікування з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом, в минулому отримували відповідно 7 (46,7%) та 10 (55,6%) хворих першої та другої груп. Слід зазначити, що 8 (53,3%) хворих першої та 8 (44,4%) другої групи попередньо не були обстежені на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Аналіз концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові жінок із ускладненим перебігом вагітності виявив низку відмінностей порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності (табл. 1).

Вважається, що прозапальні цитокіни, що продукуються макрофагами, а саме: ІЛ-1, ІЛ-6 стимулюють синтез простагландинів і цим самим індують скоротливу здатність міометрія, що може призводити до завчасного переривання вагітності чи її завмирання. Поряд із цим встановлено активність зазначених вище цитокінів по відношенню до ендотеліальних клітин судин. Так, ендогенний ІЛ-1 β знижує тривалість життя клітин ендотелію. Тривалий вплив підвищеної концентрації даного цитокіну викликає гальмування проліферації та апоптоз клітин ендотелію, що може призводити до порушення мікроциркуляції в тканинах плаценти [5, 8].

Дослідження концентрації ІЛ-1 β в сироватці крові жінок із загрозою переривання вагітності та викидня, що не відбувся, встановило (див. табл. 1, манюнок) достовірне підвищення концентрації ІЛ-1 β (відповідно $1,30 \pm 0,35$ та $0,77 \pm 0,09$ пг/мл) порівняно з фізіологічним перебігом вагітності ($0,36 \pm 0,06$ пг/мл).

Згідно з даними літератури, ІЛ-6 поряд із іншими цитокінами сприяє успішній імплантації, здатний секретуватися трофобластом. Активуючи супресорну ланку лімфоцитів, ІЛ-6 може ускладнювати реалізацію ефекторних реакцій імунної системи матері по відношенню до плода. Проте, з іншого боку, ІЛ-6 є головним медіатором білків гострої фази,

Концентрація IL-1β, IL-6, IL-17 та γ-INT у сироватці крові жінок обстежених груп, пг/мл

Група	n	IL-1β	IL-6	IL-17	γ-INT
Перша	15	(1,30±0,35)*	(0,52±0,14)*	0,25±0,03	1,88±0,36
Друга	18	(0,77±0,09)*	(0,63±0,24)*	0,27±0,07	1,45±0,16
Контрольна	15	0,36±0,06	0,22±0,05	0,32±0,03	1,72±0,18

Примітка: * – різниця достовірна щодо показника контрольної групи, p<0,05.

Концентрація IL-4, IL-10, IL-1RA в сироватці крові жінок за групами, пг/мл

Група	n	IL-4	IL-10	IL-1RA
Перша	15	(1,34±0,29)*	(0,91±0,11)*	346,0±43,8
Друга	18	(0,63±0,33)*	(0,97±0,09)*	(176,7±20,3)^
Контрольна	15	2,37±0,44	1,45±0,15	249±48,9

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника контрольної групи, p<0,05; ^ – різниця достовірна щодо показника першої групи, p<0,05.

активує коагуляційні реакції, може призвести до зростання продукції простагландинів та передчасного переривання вагітності [3, 6]. При дослідженні концентрації IL-6 вдалося встановити достовірне зростання його концентрації у жінок обох досліджуваних груп – до 0,52±0,14 пг/мл в першій групі та до 0,63±0,24 пг/мл в другій групі, проти 0,22±0,05 пг/мл в контрольній групі.

Як відомо, γ-INT має регуляторний вплив на всі основні клітини імунної системи, бере участь в регуляції розвитку децидуальної тканини та маткових судин. Низький показник концентрації γ-INT забезпечує переважання супресорної активності над хелперною, що сприяє пригніченню відторгнення плода. Поряд із цим, γ-INT може залучатися в патогенез ускладнень вагітності [4, 5]. Порівняльне вивчення концентрації γ-INT в сироватці крові вагітних обстежених груп не виявило принципових відмінностей його концентрації, яка в першій групі складала 1,88±0,36 пг/мл, в другій – 1,45±0,16 пг/мл, проти 1,72±0,18 пг/мл в контрольній групі (див. табл. 1, малюнок).

Визначення концентрації IL-17, на наш погляд, становило науковий інтерес, враховуючи властивість даного цитокіну стимулювати секрецію та посилювати дію багатьох прозапальних цитокінів.

При вивченні концентрацій IL-17 в сироватці крові жінок із ускладненим перебігом вагітності не було встановлено достовірних відхилень від показника жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Середній показник концентрації IL-17 у жінок першої групи становив 0,25±0,03 пг/мл, другої – 0,27±0,07 пг/мл проти 0,32±0,03 пг/мл в контрольній групі.

Аналіз концентрації протизапальних цитокінів в сироватці крові жінок із загрозою переривання вагітності та викиднем, що не відбувся, виявив низку відхилень порівняно з жінками із неускладненим перебігом вагітності.

Згідно з даними літератури, IL-4 спільно з IL-10 та прогестероном бере участь в підготовці ендометрія до імплантації, забезпечує імуносупресію шляхом обмеження активності натуральних кілерів, макрофагів, активації супресорних клітин, експресії стероїдних гормонів. Зі збільшенням продукції IL-4 пов'язують домінування гуморального імунітету над клітинним [1, 3, 5].

При дослідженні концентрації IL-4 у жінок першої та другої груп спостерігалось достовірне її зниження в сироватці крові порівняно з контролем. При цьому, за умов загрози переривання вагітності середній показник концентрації IL-4 (1,34±0,29 пг/мл) був в 1,8 разу нижчим за показник контрольної групи (2,37±0,44 пг/мл). За умов викидня, що не відбувся, даний показник (0,63±0,33 пг/мл) був у 3,8 разу меншим за показник контрольної групи (табл. 2).

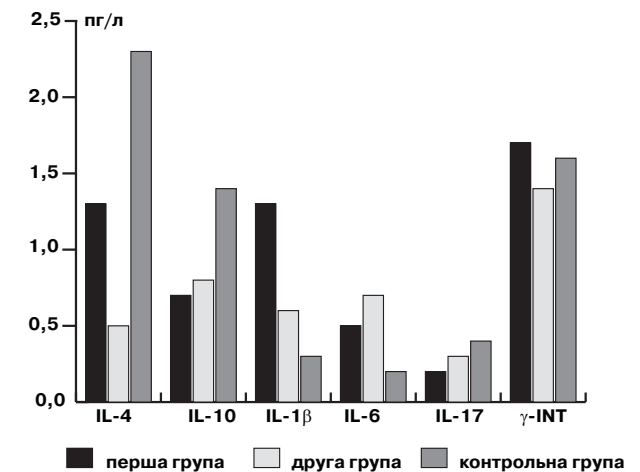
Як відомо, IL-10 є протизапальним цитокіном, що здатний пригнічувати синтез IL-2 та γ-INT, клітинно-опосеред-

ковані імунні реакції та відповідно має протективну дію на нормальний перебіг вагітності [4, 7].

Проведене дослідження встановило достовірне зменшення концентрації IL-10 в сироватці крові жінок обох досліджуваних груп порівняно з контролем. Середній показник концентрації цього інтерлейкіну у жінок першої групи складав 0,91±0,11 пг/л, другої – 0,97±0,09 пг/л, а контрольної – 1,45±0,15 пг/л. Це узгоджується з даними інших науковців, які також виявили значне зниження концентрації IL-10 в сироватці крові та цервікальному слизу у жінок із ускладненим перебігом вагітності [5, 7].

Визначення рецепторного антагоніста IL-1 (IL-1RA) становило безумовний інтерес у зв'язку зі здатністю останнього конкурувати із IL-1β за зв'язування із клітинним рецептором, оскільки при цьому не відбувається передача сигналу від рецептора до клітини. Розпочинаючи із восьмиклітинної стадії, ембріони секретують IL-1RA, який інгібує імплантацію їх шляхом пригнічення експресії молекул адгезії на епітелії ендометрія. Концентрація IL-1RA в сироватці крові зростає у міру збільшення терміну вагітності та під час пологів. Низькі концентрації IL-1RA в крові вагітної асоційовані із більш високим рівнем ускладнень після пологів. Отже, порушення балансу між IL-1β та IL-1RA може розглядатись як ознака несприятливого перебігу вагітності [4, 8].

Аналіз концентрації IL-1RA в сироватці крові жінок із ускладненим перебігом вагітності не виявив достовірних відхилень середнього показника його концентрації порівняно з нормою. Проте було встановлено, що за умов викидня,



Концентрація цитокінів в сироватці крові обстежених жінок

що не відбувся, мало місце достовірне зниження концентрації IL-1RA в сироватці крові ($176,7 \pm 20,3$ пг/л) порівняно із показником жінок із загрозою переривання вагітності ($346,0 \pm 43,8$ пг/л).

Визначення співвідношення концентрації IL-1 β /IL-1RA виявилось показовим. Відтак, у першій та другій групах відзначалося достовірне збільшення співвідношення IL-1 β /IL-1RA – відповідно $0,0041 \pm 0,0013$ та $0,0043 \pm 0,0008$, проти $0,0015 \pm 0,0003$ у контрольній групі.

Проведення кореляційного аналізу між показниками цитокинового профілю за умов фізіологічного перебігу вагітності встановило певні особливості.

Як свідчить результати проведених досліджень, у жінок контрольної групи відзначалося пряма кореляційна залежність між концентрацією IL-1 β та IL-1RA ($r=0,58$, $p=0,05$), а також між концентрацією IL-4 та IL-6 ($r=0,76$, $p=0,05$). Це свідчить про імунологічну рівновагу між про- та протизапальними цитокинами за умов нормального перебігу вагітності.

У жінок із викиднем, що не відбувся, встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією γ -INT та IL-1 β ($r=0,94$, $p=0,05$), IL-1 β та IL-4 ($r=0,95$, $p=0,05$). Виявлені зміни свідчили про порушення імунологічного балансу, що відіграє важливу роль у патогенезі ранніх репродуктивних втрат.

Підсумовуючи викладене вище, слід зазначити, що у жінок із ускладненим перебігом вагітності ранніх термінів відзначалися суттєві зміни імунного статусу порівняно із фізіологічним перебігом вагітності.

У жінок із ускладненим перебігом вагітності ранніх термінів виявлено індукцію Th-1-опосередкованої імунної відповіді, що проявлялось достовірним збільшенням кон-

центрацій IL-1 β , IL-6 з одночасним пригніченням Th-2-опосередкованої імунної відповіді.

Посилення продукції прозапальних цитокинів IL-1 β , IL-6 на тлі зниження концентрацій протизапальних цитокинів IL-4, IL-10 свідчить про порушення запуску фетопротективних механізмів. Надмірний синтез цитокинів, які справляють пряму ангіостатичну дію, може призводити до порушення процесів ангіогенезу, пригнічення неоваскуляризації фетоплацентарного комплексу, що в подальшому призводить до розвитку різної акушерської патології та втрати вагітності.

ВИСНОВКИ

У жінок із загрозою переривання вагітності та викиднем, що не відбувся, відзначено суттєві зміни цитокинового профілю, що свідчить про напруженість процесів імуногенезу.

Загроза переривання вагітності та викиднів, що не відбувся, асоціювались із порушенням формування гестаційної імуносупресії, що проявлялось посиленням продукції Th-1 цитокинів (підвищення концентрацій IL-1 β , IL-6) та пригніченням Th-2-опосередкованої імунної відповіді (зменшення концентрацій IL-4, IL-10). Негативний вплив цитокинового дисбалансу на подальший розвиток вагітності реалізується шляхом порушення процесів ангіогенезу, пригнічення неоваскуляризації фетоплацентарного комплексу, що в кінцевому рахунку може спричиняти завмирання вагітності.

Дослідження цитокинового статусу є важливим для оцінювання спрямованості імунної відповіді, прогнозування розвитку гестаційних ускладнень, а також результату вагітності для матері та плода: зміни балансу про- та протизапальних медіаторів на місцевому та системному рівнях можуть бути критеріями загрози переривання вагітності.

Особенности цитокинового статуса женщины с ранними потерями беременности О.В. Трохимович

Изучен цитокиновый статус женщин с угрозой прерывания беременности и несостоявшимся выкидышем в сроках 4–11 нед беременности. Установлено повышение продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 на фоне снижения концентраций провоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, что свидетельствует о нарушении запуска фетопротективных механизмов. Исследование цитокинового статуса является важным для оценки направленности иммунного ответа, прогнозирования развития гестационных осложнений, а также исхода беременности для матери и плода: изменения баланса про- и противовоспалительных медиаторов на местном и системном уровнях могут быть критериями угрозы прерывания беременности.
Ключевые слова: цитокины, угроза прерывания беременности, несостоявшийся выкидыш, ранние сроки беременности.

The features of cytokine status of women with early pregnancy loss O.V. Trohimovich

The cytokine status is studied in women with threatened abortion and miscarriage in terms of 4–11 weeks of pregnancy. Increase of production of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and decrease of concentrations of anti-inflammatory cytokine IL-4, IL-10 indicating inappropriate fetoprotective trigger mechanisms. Studies of cytokine status is important for the evaluation of the immune response, forecasting the development of gestational complications and pregnancy outcomes for mother and fetus: changes in the balance of pro- and anti-inflammatory mediators at the local and systemic level are the criteria of threatened abortion.

Key words: cytokines, threatened abortion, miscarriage, early pregnancy.

Сведения об авторе

Трохимович Ольга Витальевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 728-55-00. E-mail: o.trohimovich@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности. – М.: МИА, 2005. – 348 с.
2. Макаров О.В. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре / О.В. Макаров, Л.А. Озолина, Т.Н. Сумеди // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 28–32.
3. Beaman D. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / D. Beaman, E. Ntrivalas, T.M. Mallers [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 10. – P. 1111–1118.
4. Сухих Г.Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Иммунология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103–108.
5. Хонина Н.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической

- и осложненной беременности. / Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, А.А. Останин и др. // Акуш. и гин., 2006. – № 2. – С. 11–15.
6. Стрижаков А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: МИА, 2007. – 224 с.
7. Sharma A. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women / A. Sharma, A. Satyam, J. Sharma // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 21–30.
8. Манис С.С. Роль провоспалительного цитокина ИЛ-1 в патогенезе гестоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. /С.С. Мание. Иваново, 2006. – 21 с.
9. Радзинский В.Е. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, В.В. Мисник // Акуш. и гин., 2005. – № 6. – С. 24–29.

Статья поступила в редакцию 21.02.2014