

©О.О. Зелінський, К.О. Карауш

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ, ЯКІ В АНАМНЕЗІ МАЛИ ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ ТА НЕРОЗВИНЕНУ ВАГІТНІСТЬ

Одеський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ, ЯКІ В АНАМНЕЗІ МАЛИ ХРОНІЧНИЙ ЕНДОМЕТРИТ ТА НЕРОЗВИНЕНУ ВАГІТНІСТЬ. Метою дослідження явилась своєчасна діагностика загрози переривання вагітності в ранні терміни гестації у жінок з хронічним ендометритом і нерозвиненою вагітністю в анамнезі на основі аналізу спектра про- і протизапальних цитокінів.

Дослідження рівень цитокінів IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α в крові 106 вагітних жінок, які були розподілені на групи: 36 жінок із загрозою переривання вагітності, що мали в анамнезі хронічний ендометрит – I група, 40 жінок із загрозою переривання вагітності, що мали в анамнезі нерозвинену вагітність неясної етіології – II група і 30 жінок з нормальним фізіологічним перебігом вагітності – III (контрольна) група. При фізіологічній вагітності підтверджується включення фетопротективних механізмів, що активують імунну систему у напрямі синтезу цитокінів Th2-типа і що чинять, ймовірно, модулюючий вплив на Th1-залежну імунну відповідь. У вагітних жінок з нерозвиненою вагітністю та хронічним ендометритом в анамнезі на тлі підвищення рівня прозапальних цитокінів в ранні терміни гестації відбувається зниження рівня IL-10 або IL-4. Результати досліджень вказують на генералізовану активацію імунної системи при патологічно протікаючій вагітності, а високі рівні прозапальних цитокінів, до яких призводить дисбаланс протективних і фетотоксичних чинників, пригнічують нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці та прогнозирають можливу втрату вагітності.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, КОТОРЫЕ В АНАМНЕЗЕ ИМЕЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И НЕРАЗВИВАЮЩУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ. Целью исследования явилась своевременная диагностика угрозы прерывания беременности в ранние сроки гестации у женщин с хроническим эндометритом и неразвивающейся беременностью в анамнезе на основе анализа спектра про- и противовоспалительных цитокинов.

Исследован уровень цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α в крови 106 беременных женщин, которые были распределены на группы: 36 женщин с угрозой прерывания беременности, которые имели в анамнезе хронический эндометрит – I группа, 40 женщин с угрозой прерывания беременности, которые имели в анамнезе неразвивающую беременность неясной этиологии – II группа и 30 женщин с нормальным физиологическим течением беременности – III (контрольная) группа. При физиологической беременности подтверждается включение фетопротективных механизмов, которые активируют иммунную систему в направлении синтеза цитокинов Th2-типа и оказывающих, вероятно, модулирующее влияние на Th1-зависимый иммунный ответ. У беременных женщин с неразвивающейся беременностью и хроническим эндометритом в анамнезе на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов в ранние сроки гестации происходит снижение уровня IL-10 или IL-4. Результаты исследований указывают на генерализованную активацию иммунной системы при патологически протекающей беременности, а высокие уровни провоспалительных цитокинов, к которым приводит дисбаланс протективных и фетотоксичных факторов, подавляют нормальное развитие фетоплацентарной единицы и прогнозируют возможную потерю беременности.

FEATURES OF CYTOKINE PROFILE OF WOMEN WITH THREAT OF MISCARRIAGE WHO HAD CHRONIC ENDOMETRITIS AND NON-DEVELOPING PREGNANCY IN HISTORY. The aim of the study was timely diagnosis of threat of miscarriage in early gestation of women with chronic endometritis and non-developing pregnancy in history by analyzing the spectrum of pro-and anti-inflammatory cytokines.

Examined level of cytokines: 1L-1 β , 1L-4, 1L-6, 1L-10, TNF- α in blood of 106 pregnant women who were divided into groups: 36 women with threat of miscarriage who had in history chronic endometritis –I st group, 40 women with threat of miscarriage who had in history non-developing pregnancies of unknown etiology – II group and 30 women with normal physiological course of pregnancy – III (control) group. Physiological pregnancy confirms the start of fetoprotective mechanisms that activate the immune system towards the synthesis of cytokines and Th2-type and probably rendering modulating effect on Th1-dependent immune response. Pregnant women with non-developing pregnancy and chronic endometritis in history on the background of increasing levels of proinflammatory cytokines in the early period of gestation have reduction of level 1L-10 and 1L-4. The results of research indicate a generalized activation of the immune system during pathological pregnancy, and high levels of proinflammatory cytokines, which leads to imbalance of protective and fetotoxic factors, inhibit the normal development of the fetoplacental unit and predict the possible loss of pregnancy.

Ключові слова: невиношування вагітності, нерозвинена вагітність, хронічний аутоімунний ендометрит, імунна система, цитокіновий профіль.

Ключевые слова: невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, хронический аутоиммунный эндометрит, иммунная система, цитокинный профиль.

Key words: miscarriage, non-developing pregnancy, chronic autoimmune endometriosis, immune system, cytokine profile.

ВСТУП. Тактика ведення вагітності у жінок із звичайним невиношуванням є актуальною проблемою сучасного акушерства. Особливу важливість набуває пренатальне спостереження, своєчасна, діагностика і

корекція порушень, що виявляються, з метою запобігання, викидня або народження глибоко недоношеної дитини [1, 2, 3, 5, 6].

Останнім часом багато фахівців вважають, що нерозвинена вагітність (НВ) – поліетіологічне ускладнення вагітності в, основі якого лежить хронічний аутоімунний ендометрит (FIGO, 2006).

Також констатовано, що у вагітних жінок з хронічним ендометритом в анамнезі порушуються процеси імплантації, плацентації, нормального розвитку вагітності, що призводять до загрози переривання та ранніх втрат [3, 5, 6].

В етіологічній структурі НВ, виділяють анатомічні, генетичні, інфекційні, ендокринні, імунологічні і інші чинники. З імунологічними порушеннями зв'язують близько 80 % ідіопатичних репродуктивних втрат. При нормальному перебігу гестаційного процесу тканина трофобласта не лише утворює фізичний бар'єр між матір'ю і плодом, але і дає цілий ряд імуномодулюючих ефектів. Нині встановлено, що для реалізації процесів імплантації, зростання і розвитку ембріона потрібне створення в ендометрії матері стану імунної супресії, що веде до формування захисного бар'єру і запобігає відторгненню наполовину стороннього плоду [3, 5, 6, 7, 8].

Динаміку будь-якого імуноопосередкованого захворювання слід розглядати з точки зору взаємодії ефекторних ланок імунної системи, участь яких в патологічних процесах багато в чому обумовлена каскадом цитокінів [3, 5, 8]. Серед діагностичних показників представляє інтерес оцінка цитокінового статусу при різних ускладненнях вагітності, оскільки зміни сироваткової концентрації цитокінів, що мають численні біологічні ефекти, здатні бути індикаторами системних імунних розладів [3, 4, 5, 7]. Особливе значення має не лише зміна рівня окремих цитокінів, але і співвідношення опозиційних пулів, так як воно може відображати активність і тяжкість патологічного процесу, а також рівень адаптаційно-компенсаторних реакцій [5, 7, 8].

Для децидуальної оболонки при нормальному перебігу вагітності характерна секреція цитокінів Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-10). Цитокіни Th1-типа (IL-1, IL-6, IFN γ , TNF- α) порушують розвиток ембріона і рост трофобласта [3, 5, 6, 7].

За даними багатьох авторів, нормальний перебіг вагітності – результат переважання в ендометрії Th-2-лімфоцитів, завдяки чому відбувається вироблення антитіл, що блокують розпізнавання антитілами матері антигенів трофобласту, що сприяє нормальному процесу імплантації. У пацієнтів зі встановленим діагнозом звичне невиношування вагітності знаходять недостатність діяльності Th-2-лімфоцитів і порушення балансу вироблених ними цитокінів. Зсув балансу у бік класу Th-1 приводить до підвищеної продукції прозапальних цитокінів, надмірного запального процесу, навіть при персистенції інфекційного агента. Це спричиняє за собою порушення взаємодії кліток, внаслідок чого імплантація може бути неповноцінною, а глибина інвазії недостатньою або надмірною [5, 7, 8].

Таким чином, до переривання вагітності можуть приводити як самі патогенні чинники, так і модифіко-

вана імунореактивність материнського організму, так як у ряді випадків особливу роль грає не стільки сам факт ушкодження, скільки «відношення» до нього імунної системи і механізмів підтримки гомеостазу в цілому [1, 2, 5, 6].

Мета дослідження.

Оптимізація своєчасної діагностики загрози переривання вагітності в ранні терміни гестації у жінок з хронічним ендометритом і нерозвинутою вагітністю в анамнезі на основі аналізу спектра про- і протизапальних цитокінів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для вирішення поставленої мети на базі клінічного пологового будинку № 5 та жіночих консультацій № 1, № 4 м. Одеси проведено комплексне обстеження 106 жінок, які були розподілені на групи:

- I групу склали 36 жінок із загрозою переривання вагітності, що мали в анамнезі хронічний ендометрит.

- II групу склали 40 жінок із загрозою переривання вагітності, що мали в анамнезі нерозвинутою вагітність неясної етіології.

- III (контрольну) групу склали 30 жінок з нормальним фізіологічним перебігом вагітності.

Вік вагітних коливався від 18 до 35 років і склав в середньому $29,7 \pm 2,3$ роки. З контингенту обстежених вагітних були виключені пацієнтки з генетичним і тромбофілічним генезом звичного невиношування.

Усі жінки пройшли ретельне клініко-лабораторне обстеження. Вивчався загальний і спеціальний анамнез, вік, характер роботи, умови життя і живлення, спадковість, перенесені захворювання в дитячому віці і в період статевого дозрівання, а також вік менархе, характер менструальної і генеративної функції, перенесені гінекологічні захворювання, перебіг і результат попередніх вагітностей. Звертали увагу на перенесені екстрагенітальні і гінекологічні захворювання, характер оперативних втручань, алергічний анамнез, стан здоров'я чоловіка та ін.

Усім пацієнткам в динаміці проводилися клінічні аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові (загальний білок, сечовина, залишковий азот), бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження з уретри, цервікального каналу, піхви. Для визначення мікробно-вірусних асоціацій (вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, хламідій, уреоплазм, мікоплазм) в зскрібку епітеліальних клітин цервікального каналу, піхви і уретри використовували методику ПЦР. Проводилися гемостазіологічні дослідження крові, визначення гормонів крові, в динаміці усім вагітним проводилося ультразвукове дослідження матки, з оцінкою стану міометрія, наявності плодового яйця і екстраембріональних структур, візуалізації ембріона, з'ясування його життєздатності, відповідності розвитку гестаційному терміну, визначення характеру імплантації/плацентації, діагностика наявності ретрохоріальної гематоми. Дослідження стану фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою ультразвукового скринінгу на апараті "TOSHIBA 660A" (Японія). Дослідження кровотоку в судинах ФПК здійснювали методом Доплера.

Для визначення цитокінів, на базі багатопрофільної діагностичної лабораторії «ДІАМЕД», застосовували набори реактивів для імуноферментного аналізу інтерлейкіна-1 (ІЛ-1-β), інтерлейкіна-6 (ІЛ-6), інтерлейкіна-4 (ІЛ-4), інтерлейкіна-10 (ІЛ-10), фактора некрозу пухлини альфа (TNF-α).

Оцінка фетоплацентарного комплексу в динаміці вагітності включала: дослідження специфічних білків плаценти, ультразвукову фетометрію, доплерометрію. Для вивчення стану плоду використовували кардіомоніторне спостереження за допомогою монітора Sonicaid TEAM Fetal Monitor з системою об'єктивного аналізу кардіотокографії TEAMS 8000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Згідно аналізу репродуктивної функції вагітних частота звичного невиношування спостерігалася у 12 (25,5 %). У 30 (75,0 %) обстежених жінок II групи невиношування вагітності за типом НВ спостерігалось в I триместрі, у 8 (20,0 %) в – другому і у 2 (5,0%) – в третьому триместрах, що відповідає даним літератури [1, 2, 5, 7, 8, 10].

Безпліддя в анамнезі, відповідно по групам було діагностовано у 7 (19,4 %) жінок I групи, у 7 (17,5 %) II групи та у 2 (6,7 %) III групи, мимовільних викиднів у 12 (33,3 %) пацієток I групи, у 15 (37,5 %) II, у 2 (6,7 %) III групи, передчасних пологів у 6 (16,7 %), у 7 (17,5 %) і у 2 (8,3 %) відповідно по I, II та III групам. Звертає на себе увагу висока частота артифіціальних абортів у обстежених в анамнезі, відповідно – 19 (52,8 %) у обстежених I групи та 23 (57,5 %) у II групі жінок.

При аналізі попередніх репродуктивних втрат у обстежених жінок виявлено, що одну нерозвинену вагітність в анамнезі у I групі мали 38,8 %, а у II – 100 % жінок, дві – у I – 13,9 %, у II – 17,5 %, три і більше – 12,5 % пацієток II групи та у 8,3 % I групи пацієток. Приведені данні узгоджуються з даними літератури [7, 10, 11].

Екстрагенітальна патологія (ЕГП) за наявності НВ в анамнезі відмічена у 25 (69,4 %) жінок I групи, у 29 (72,5 %) жінок II та у 11 (36,7 %) контрольної групи. Обстежені пацієтки достовірно частіше хворіли на хронічні інфекційні захворювання, такі, як хронічний тонзиліт, ангіна, хронічний бронхіт та часті ГРВІ.

Така висока інфекційна захворюваність в анамнезі може свідчити про можливі порушення в системах, контролюючих інфекційні процеси в організмі у жінок обстежених груп.

Із гінекологічних захворювань у обстежених пацієток I та II груп відзначалося переважання запальних процесів матки і придатків.

Виявлено, що більше половини жінок I та II груп страждали запальними захворюваннями придатків, відповідно 16 (44,4 %) і 19 (47,5 %), в контрольній – 3 (10 %), тіла матки – 11 (30,5 %), 13 (32,5 %) в I та II групах жінок і 2 (6,7 %) в контрольній.

На системному рівні настання вагітності супроводжується підвищенням продукції периферичними лімфоцитами прозапальних цитокінів. Зрештою, сигнальні молекули, що запускають каскад патофізіологічних реакцій, приводять в остаточному підсумку до викиднів або передчасних пологів, регулюються цитокінами фетоплацентарного комплексу. TNF-α, ІЛ-1, ІЛ-6 за характером своєї діяльності належать до прозапальних цитокінів. Основним представником протизапальних цитокінів є ІЛ-4. Його вплив на імунітет полягає в пригніченні синтезу інтерферону-α, а також інгібуванні Th1-імунної відповіді. У більшості ситуацій для цитокінів характерна локальність прояву їхніх ефектів.

Відомо, що в імплантації й установленні толерантності матері до плода цитокіни відіграють основну роль. Деякі з них (ІЛ-10) забезпечують механізм адаптації матері до генетично чужорідного плода на рівні плаценти, пригнічуючи запальну реакцію з боку її організму й створюючи бар'єр на шляху імунних кліток, дія яких спрямована на відторгнення плода.

Домінуючий синтез прозапальних цитокінів на тлі зниженої секреції протизапальних свідчить про те, що на рівні цитокінової мережі існують механізми фетопротекції, порушення яких може бути причиною невиношування в критичні періоди розвитку вагітності у I триместрі.

При дослідженні активності прозапальних цитокінів у жінок, віднесених до різних груп порівняння встановлено наявність статистично достовірних відмінностей (табл. 1), які полягали у збільшенні активності прозапальних цитокінів, максимально вираженому у II групі.

Таблиця 1. Цитокіновий профіль у обстежених жінок

Показники, пг/мл	Клінічні групи		
	I група n=36	II група n=40	III група n=30
TNF-α	42,7±3,9**	46,3±1,2**	22,4±1,7
ІЛ-1-β	89,2±2,7**	93,4±1,1**	20,7±1,6
ІЛ-4	29,7±3,2**	24,9±2,8**	47,4±2,3**
ІЛ-6	79,1±3,9**	82,5±4,4**	33,6±3,2
ІЛ-10	16,3±1,3*	14,1±2,1*	20,5±1,4

Примітка: відмінності у порівнянні з контролем достовірні – * (p<0,05), ** (p<0,01).

Роль прозапальних цитокінів у процесі імплантації є незаперечною. Так, TNF-α інгібує міграцію трофобласту шляхом збільшення активності інгібітора-1 активатора плазміногену, а також регулює експресію у децидуальній тканині HLA-G, антигену який підтримує

імунологічну толерантність у фетоплацентарному комплексі протягом усієї вагітності.

Дисбаланс в системі цитокінів вагітності пов'язаний зі зниженням змісту протизапального Th2-цитокіна (ІЛ-4) в 1,5 і більше рази у різким збільшенням вмісту

прозапальних Th1-цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α) в 3 і більше разів, що підвищує ймовірність розвитку замерлої вагітності.

Так, у жінок I групи при найвищих показниках вмісту прозапальних Th1-цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α) діагностована нерозвинена вагітність у 6 (16,7 %) випадках, у жінок II підгрупи у 7 (17,5 %), при фізіологічній вагітності дане ускладнення не виявлено. Частота передчасних пологів, відповідно по групам склала: у I групі – 11,1 %, у II – 12,5 %, у III – 3,3 % випадках.

ВИСНОВКИ. Одержані результати свідчать про тісний зв'язок цитокінового профілю зокрема його прозапальної ланки та ризику виникнення синдрому втрати плода.

При обстеженні вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі необхідно проводити аналіз цитокінового профілю сироватки крові, як додатковий критерій діагностики можливих ускладнень і прогнозу результатів вагітності.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.

Надалі актуальною проблемою сучасного акушерства залишається вивчення н виношування вагітності де на першому місці стає важливим пренатальне спостереження, своєчасна, діагностика і корекція порушень, що виявляються, з метою – запобігання, викидня або народження глибоко недоношеної дитини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И.А. Агаркова // Патология беременности. – 2010. – № 4. – С. 84–88.
2. Аржанова О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журн. акуш. и женских болезней. – 2004. – №1. – С. 37–42.
3. Доброхотова Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможность цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеперинатальном периоде. / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Р.И. Озерова / Росс. вестн. акуш.-гинеколог. – 2006. – № 2. – С. 13–18.
4. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови женщин с привычным невынашиванием беременности при

предгравидарной подготовке / В.М. Кулешов, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко и [др.] / Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 41–43.

5. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.

6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. – М.:Триада-Х, 2002. – 304 с.

7. Сухих Г.Т. Иммунология беременности. / Сухих Г.Т., ВанькоЛ.В. – М.: ПАМН, 2003. – 400 с.

8. Bowen J. M: Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion; and" roles in establishment of pregnancy in women / Bowen J. M., Chamley L. // Placentae 2002. – Vol. 23. – P. 239–256.

Отримано 18.01.12 р.