

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, цитокиновий профіль крові, підлітки, нуклеїнат, лікування.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Мулик Е.О., Погребняк Л.Л., Высочин Е.В., Рачкаускаене И.Г. Цитокиновий профіль крові підлітків з соматизованими депресивними розладами при застосуванні нуклеїната.

В даній роботі був вивчений цитокиновий статус у підлітків, які хворіють на соматизовані депресивні розлади (СДР) і було встановлено суттєве підвищення провоспалительних цитокинів (ЦК) ФІН α і ІЛ-1 β на фоні помірного зниження ЦК з протизапальною активністю ІЛ-4, ІЛ-10. Застосування сучасного імунотерапевтичного препарату нуклеїната в комплексі лікування підлітків, хворих на СДР, сприяло нормалізації вивчених показників.

Ключові слова: соматизовані депресивні розлади, цитокиновий профіль крові, підлітки, нуклеїнат, лікування.

Summary

Rachkauskas G.S., Mulik E.O., Pogrebnyak L.L., Vysochin E.V., Rachkauskene I.G. The cytokine profile of blood of teenagers with somatic depressive disorders at application of nucleinas.

In the given work has been studied the cytokine status at teenagers who are ill with somatic depressive disorders (SDD) and essential increase of proinflammatory cytokines (CK) TNF α and IL-1 β has been established against moderate decrease of the CK with antiinflammatory activity IL-4, IL-10. Application of a modern immunotерапевтичного препарату нуклеїната in a complex of treatment of the teenagers with SDD promoted normalisation of the studied indicators.

Key words: somatic depressive disorders, the cytokine profile of blood, teenagers, nucleinas, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є.Казакова
д.мед.н., проф. М.О.Пересадин

УДК 618.333-08-039.76-036-092

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ЗАМЕРШЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

А. Н. Тищенко

Харьковский национальный медицинский университет

Вступление

Наиболее часто, от 45,3% до 88,6% случаев, потери беременности ранних сроков обусловлены неразвивающейся или замершей беременностью (ЗБ) [1,2]. Этиология невынашивания беременности разнообразна и зависит от многих факторов, одни из них, непосредственно, приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Таким образом, прерыванию беременности может предшествовать остановка процессов эмбриогенеза - замершая беременность [1,3]. Увеличение частоты замерших беременностей, очевидно, на фоне хронического воспаления эндометрия, вызывают интерес к вопросу о локальном иммунном статусе женщин, а также к изменениям, способствующим хронизации процесса и персистенции возбудителя. Однако эти вопросы остаются малоизученными, особенно с позиции локального иммунитета при данной патологии [3,4]. При исследовании уровня интерлейкинов было установлено, что при персистенции бактериально-вирусной инфекции приводит к активации иммунопатологических процессов, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6), что служит препятствием для создания в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, которая необходима для формирования защитного барьера и предотвращения выкидыша. При несостоявшемся выкидыше - замершей беременности, пассивное состояние матки обусловлено глубокими изменениями ее нервно-мышечного аппарата. Учитывая, что состав вагинального микроценоза, является гормонально зависимым состоянием и может быть связано с гор-

мональной недостаточностью, что может иметь место при ЗБ [1,2,5]. Установлено, что угнетение сократительной деятельности матки связано с влиянием на миометрий продуктов аутолиза погибшего эмбриона. Продолжающаяся продукция трофобластом прогестерона при ЗБ препятствует отторжению плодного яйца и наступлению выкидыша. [6]. Эффекты прогестерона опосредуются через молекулу медиатор - прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор, последний подавляет цитотоксическую активность НК-клеток, блокируя их дегрануляцию, поддерживает течение беременности, нормальную имплантацию оплодотворенной яйцеклетки и развитию эмбриона. фактор [2,6].

В литературе имеются единичные сообщения о показателях локального иммунитета, характера микрофлоры эндометрия и его морфофункциональных изменений при замершей беременности. При эндокринной патологии возникает состояние, трактуемое как недостаточность лютеиновой фазы. При этом может развиваться гипопрогестеронемия, которая обуславливает незавершенную гравидарную трансформацию эндометрия.

В связи с вышеизложенным, работа в направлении разработки комплекса новых современных методов исследования, как самого эндометрия, так и системных изменений в иммунном локальном и гормональном статусе у женщин перенесших замершую беременность, что является актуальной задачей.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плановой комплексной Государственной программы "Розробка методів, лікування, діагностики та профілактики в перинатальній охороні плода та порушенні репродуктивної функції" (номер госрегистрации 0104U002231), согласно плана научных исследований кафедры акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности изучения этиопатогенетических особенностей изменений у женщин при замершей беременности (ЗБ).

Для достижения цели, поставлены следующие задачи: исследовать иммунный локальный профиль у женщин с ЗБ и недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) после перенесенной ЗБ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 124 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, которые разделились на две группы: 64 пациентки с ЗБ в сроке от 4 до 8 недель гестации (основная группа) и 30 женщин обратившихся для проведения искусственного аборта в аналогичные сроки (группа сравнения) и 30 пациенток с полноценной лютеиновой фазой (контрольная группа). Гибель плодного яйца и анэмбрионию подтверждали данными эхо - доплерометрического исследования, после чего производили инструментальное удаление плодного яйца. При анализе менструальной функции и состояния локального иммунитета, сравнительный анализ проводился между основной группой, сравнения и контрольной на 21-22 день МЦ. Иммунный статус оценивали по показателям уровня локальных интерлейкинов ИЛ1, ИЛ10, ИЛ6, ФНО в смывах из полости матки. Перед выскабливанием и на 21- 22 день МЦ в полость матки истиллировали 2-3мл изотонического раствора пайпель-кюреткой, а затем, этой же кюреткой производилась аспирация содержимого.

Полученные результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у пациенток основной группы в анамнезе отмечалось высокая частота гинекологических заболеваний воспалительного характера, а так же нарушение репродуктивной функции, самопроизвольные аборты и неразвивающаяся беременность. По остальным показателям все группы были репрезентативны. Использование морфологического исследования позволило верифицировать диагноз хронического воспаления в эндометрии и подтвердить гибель плодного яйца, а также выявить наличие того или иного бактериально-вирусного ассоциата персистирующего в полости матки.

При изучении состояния иммунной системы у женщин с ЗБ, в исследованиях, обращали внимание на уровень провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в смывах из полости матки. Так в группе сравнения преобладали цитокины Th2-регуляторные (ИЛ-10), их уровень составил - $52,3 \pm 12,1$ пг/мл. Уровень ИЛ-1 и ФНО соответствовали показателям $20,3 \pm 1,4$ пг/мл, $5,94 \pm 1,1$ пг/мл. При ЗБ цитоки-

ны Th1 (ИЛ-1, ФНО) были значительно повышены $45,5 \pm 1,8$ пг/мл, $60,5 \pm 7,5$ пг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с физиологически протекающей беременностью, что, как известно, характерно для невынашивания беременности, особенно в первом триместре. Уровень ИЛ-1 был повышен в 2,2 раза, а ФНО в 10,2 раза. Уровень ИЛ-6, в смывах из полости матки, при нормальной беременности соответствовал $34,8 \pm 4,4$ пг/мл, в то время как у женщин с ЗБ, этот показатель был повышен в 3,5 раза и составлял $120,2 \pm 8,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Подобные изменения могут свидетельствовать о хроническом процессе и специфической иммунизации. Следует обратить внимание на показатель ИЛ-10, при замершей беременности, так как его данные не совсем характерны для невынашивания беременности, так его уровень был увеличен более чем в 10,7 раза, составил $564,5 \pm 20,7$ пг/мл, в группе сравнения - $52,3 \pm 12,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

По тестам функциональной диагностики и ультразвуковому исследованию, было выявлено недостаточность лютеиновой фазы у женщин перенесших ЗБ. У женщин основной группы с нарушением лютеиновой фазы, показатели регуляторных интерлейкинов были понижены в 2,9 раза, так ИЛ-10 соответствовал $(8,5 \pm 2,4)$ пг/мл, что достоверно отличалось от группы с полноценной лютеиновой фазой как в группе сравнения так и контрольной ($p < 0,05$).

Интерлейкин (ИЛ-6), являющийся маркером как внутриутробного инфицирования, так и показателем хронизации процесса, были повышены в основной группе в 4,1 раза и составили - $53,5 \pm 8,9$ пг/мл, несмотря на проведенную терапию согласно выявленному возбудителю. Такие провоспалительные цитокины как ИЛ-1 и ФНО, в основной группе также были повышены в 5,4 раза и 3,1 раза соответственно и достоверно отличались от группы сравнения ($p < 0,05$). По отношению с контрольной группой уровень данных показателей был увеличен в 3,1 раза и 5,0 раза соответственно ($p < 0,05$).

Локализованные в хориальной ткани клетки, а также клетки самого трофобласта, являются продуцентами ИЛ-10. Имеются так же данные о стимулирующем действии данного ин-

терлейкина на продукцию прогестерона. ИЛ-1 и ФНО являются индукторами родовой деятельности, стимулируя синтез простагландинов. При ЗБ увеличение данных провоспалительных цитокинов должно было запускать механизм сокращения эндометрия, приводящий к самопроизвольному аборту, однако, наличие длительности хронизации урогенитальной инфекции в матке, избыточная индукция ИЛ-10 перекрывает уровень ИЛ-1, ФНО и ИЛ-6, что проявляется отсутствием активизации сократительной активности эндометрия и может привести к длительному нахождению плодного яйца в полости матки.

У женщин с нарушением репродуктивной функции после перенесенной ЗБ, при хронизации бактериально-вирусных ассоциаций, при наличии ИЛФ, преобладали цитокины Th-1. При физиологическом течении МЦ, с наличием полноценной лютеиновой фазы первенство занимали Th-2 цитокины. Ассоциации микробов длительно персистируют в организме и не могут не вызывать изменений в иммунной системе, особенно, на локальном уровне. Надо отметить, что некоторые бактериально-вирусные ассоциации способны сами синтезировать некоторые интерлейкины, например ИЛ-6.

Выводы

1. Очевидно, при прогрессировании беременности и гестационных осложнениях, большую роль имеет не повышение или понижение тех или иных интерлейкинов, а их взаимосвязь и количественные соотношения всего цитокинового каскада, особенно происходящие на локальном уровне.

2. Взаимосвязанность и взаимоотношения интерлейкинов в цитокиновом каскаде влияет на развитие гестационного процесса и, скорее всего, является следствием изменений происходящих при хроническом воспалении эндометрия.

3. Весь комплекс цитокинового каскада тесно связан с гормональными изменениями в организме женщины. Влияние гормонов на эндометрий, даже до наступления имплантации, формирует направление локального цитокинового иммунного ответа. Из этого понятно, что наряду с проводимым антибактериальным и противовирусным лечением, следует проводить восстановление и гормонального дисбаланса.

Литература

1. Бакошина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью : дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / И.В. Бакошина. - М., 2005. - 151 с.

2. Доброхотова Т. А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Т.А. Доброхотова, Т.А. Чернышенко, А.А. Акушева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2006. - № 1. - С. 91-94.

3. Краснопольский В.И. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, О.Ф. Серова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 3. - С. 66.

4. Мецержакова А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / А.В. Мецержакова. - М., 2000. - 20 с.

5. Подольский В. Хронические воспалительные заболевания половых органов - основная угроза репродуктивному здоровью / В. Подольский, В. Дронова // Doctor. - 2001. - № 5. - С. 18-20.

6. Серова О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук. : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / О.Ф. Серова. - М., 2000. - 38 с.

7. Шуршаллина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук. : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / А.В. Шуршаллина. - М., 2000. - 38 с.

Резюме

Тищенко А. П. Особенности иммунологического статуса у женщин с замершей беременностью.

Обследовано 64 женщины с замершей беременностью и нарушением репродуктивной функции, после перенесенной замершей беремен-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ности, Локальный уровень иммунологического статуса оценивался по уровню провоспалительных и регуляторных интерлейкинов. Установлено, что при замершей беременности большую роль имеет взаимосвязь и количественные соотношения всего цитокинового каскада, на локальном уровне.

Ключевые слова: локальный иммунологический статус; замершая беременность, женщины.

Резюме

Тищенко А. П. Особливості імунологічного статусу у жінок із заведеною вагітністю.

Обстежено 64 жінки із заведеною вагітністю і порушенням репродуктивної функції, після перенесеної заведеної вагітності. Локальний рівень імунологічного статусу оцінювався за рівнем прозагальних і регуляторних інтерлейкінів. Встановлено, що при вагітності, що задержалась велику роль має взаємозв'язок і кількісні співвідношення всього цитокинового каскаду, на локальному рівні.

Ключові слова: локальний імунологічний статус; задержалась вагітність, жінки.

Summary

Tishchenko A. Peculiarities of immune status in women with pregnancy stopping beating.

A total of 64 women with stopping beating pregnancy and reproductive dysfunction, after suffering a missed abortion, the level of local immunological status was assessed by the level of proinflammatory and regulatory interleukins. Found that when missed abortion has a greater role relationship and quantitative ratio of the cytokine cascade at the local level.

Key words: local immune status, missed abortion, women.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В. Сімрок

І.В. Лоскутова