

УДК 618.333-08-039.76-036-092

Тищенко А. Н., Юркова О. В., Шарашидзе К. З.

АСПЕКТЫ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЗАМЕРШЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 52 женщины с замершей беременностью и нарушением репродуктивной функции, после перенесенной замершей беременности. Целью работы явилось исследование иммунологической толерантности на локальном уровне у женщин при физиологической и после перенесенной замершей беременности.

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.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плановой комплексной Государственной программы согласно плана кафедры физиологии Харьковского национального медицинского университета «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптаций к интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам», № государственной регистрации 0115U000239.

Введение. Беременность с благоприятным исходом представляет собой уникальный иммунологический феномен, предполагающий, в частности, сдвиг баланса эффекторных Т-хелперных лимфоцитов CD4+, известных как Th1 и Th2, и преобладание субпопуляции Th2. По данным литературы были показаны ограничения «классической» парадигмы Th1/Th2.[1,6] Особенности иммунного статуса женщин с замершей беременностью, рассматривают преимущественно в контексте сопутствующих генитальных и экстрагенитальных инфекций, а отдельные иммунологические показатели используют как маркеры или предикторы осложнений течения беременности, не касаясь патогенетического значения выявленных иммунных нарушений. Между тем с момента публикации результатов классических исследований Р. Медавар и соавт. (1953), состояние беременности рассматривают как уникальную модель иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду, и присуждение в

1960 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие феномена иммунологической толерантности является, среди прочего, признанием исключительной роли иммунных механизмов в развитии и сохранении беременности [3, 4]. Данный обзор посвящен характеристике факторов дифференцировки, ключевых цитокинов и транскрипционных факторов, а также роли клеток Th1 и Th2 в иммунорегуляторном взаимодействии организмов матери и плода при физиологической и замершей беременности, обсуждению баланса CD4+ хелперных Т-лимфоцитов, относимых к субпопуляциям Th1, Th2, а также регуляторных Т-лимфоцитов при физиологической беременности и изучению нарушений этого баланса при замершей беременности [2, 5]. Указанные субпопуляции Т-клеток реализуют основные варианты адаптивного иммунного ответа, различаются спектром цитокинов.

Целью настоящего исследования явилось исследование иммунологической толерантности на локальном уровне у женщин при физиологической и после перенесенной замершей беременности.

Материалы и методы исследования. Обследовано 142 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, которые были разделены на две группы: 52 пациентки с замершей беременностью в сроке от 4 до 8 недель гестации (основная группа) и 45 женщин обратившихся для проведения искусственного аборта в аналогичные сроки (группа сравнения) и 45 пациенток с полноценной лютеиновой фазой (контрольная группа).

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Все участники исследования ознакомились и подписали информированное письмо, структура которого отвечала официально принятой.

Гибель плодного яйца и анэмбрионию подтверждали данными эхо-доплерометрического исследования, после чего производили инструмен-

тальное 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.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенные исследования показали, что у пациенток основной группы в анамнезе отмечалось высокая частота гинекологических заболеваний воспалительного характера, а так же нарушения репродуктивной функции, самопроизвольные аборт и неразвивающаяся беременность. По остальным показателям все группы были репрезентативны. Использованием 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 замершей беременностью, 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), 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, Уровень ИЛ-6, в смывах из полости матки, при нормальной беременности соответствовал норме, в то время как у женщин с ЗБ, этот показатель был повышен в 3,5 раза. Подобные изменения могут свидетельствовать о хроническом процессе и специфической иммунизации. Следует обратить внимание на показатель ИЛ-10, при замершей бере-

менности, так как его данные не совсем характерны для невынашивания беременности, так его уровень был увеличен более чем в 10,7 раза.

Интерлейкин (ИЛ-6), являющийся маркером как внутриутробного инфицирования, так и показателем хронизации процесса, были повышены в основной группе в 4,1раза, 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 ($p < 0,05$).

У женщин с нарушением репродуктивной функции после перенесенной замершей беременности, при хронизации бактериально-вирусных ассоциаций, преобладали цитокины Th-1. При физиологическом течении – первенство занимали Th-2 цитокины.

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

Перспективы дальнейших исследований.

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. Бакотина И. В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01/ Ирина Владимировна Бакотина. – 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. Краснополяский В. И. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности / В. И. Краснополяский, Л. С. Логотова, О. Ф. Серова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 66.
4. Мещерякова А. В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности первого триместра : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. н. : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А. В. Мещерякова. – М., 2000. – 19 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 научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Ольга Федоровна Серова. – М., 2000. – 16 с.
7. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Анна Владимировна Шуршалина. – М., 2007. – 38 с.

References

1. Bakotyina YV. Klynyko-morfologicheskiye osobennosti formyrovaniya khoryona u patsyentok s nerazvyvayushcheysoy beremennost'yu [dysseratsyya]. M.; 2005. 151 s.
2. Dobrokhotova TA, Chernyshenko TA, Akusheva AA Reabyltatsyya reproduktyvnoy funktsyy u zhenshchyn s nerazvyvayushcheysoy beremennost'yu v anamneze. Zhurnal akusherstva y zhenskykh bolezney. 2006;1:91–4.
3. Krasnopol'skiy VY, Lohutova LS, Serova OF. Lechenye nedostatochnosti lyuteynovoy fazy u zhenshchyn snevynashyvanem beremennosty. Rossyyskiy vestnyk akushera-gynekoloha. 2006;3:66.
4. Meshcheryakova AV. Ymmunomorfologicheskiye aspekty nerazvyvayushcheysoy beremennosty pervoho trymestra [avtoreferat]. M., 2000. 19 s.
5. Podol'skiy V, Dronova V. Khronicheskiye vospalytel'nye zabolevaniya polovyykh orhanov – osnovnaya uhroza reproduktyvnomu zdorov'yu. Doctor. 2001;5:18–20.
6. 1Serova OF. Predhravaydnaya podgotovka zhenshchyn s nevnashyvanem beremennosty [avtoreferat]. M.; 2000. 16 s.
7. 1Shurshalyna AV. Khronicheskiy endometryt u zhenshchyn s patolohyey reproduktyvnoy funktsyy [avtoreferat]. M., 2007. 38 s.

УДК 618.333-08-039.76-036-092

АСПЕКТИ ЛОКАЛЬНОЇ ІМУНОРЕГУЛЯЦІЇ У ЖІНОК ПІСЛЯ ЗАВМЕРЛОЇ ВАГІТНОСТІ В АНАМНЕЗІ

Тищенко О. М., Юркова О. В., Шарашидзе К. З.

Резюме. Обстежено 52 жінки із завмерлою вагітністю і порушенням репродуктивної функції, після перенесеної завмерлої вагітності. Метою роботи було вивчення імунологічної толерантності на локальному рівні у жінок при фізіологічній і після перенесеної завмерлої вагітності.

Локальний рівень імунологічного статусу оцінювався за рівнем прозапальних і регуляторних інтерлейкінів. Встановлено, що при вагітності яка завмерла велику роль має взаємозв'язок і кількісні співвідношення всього цитокінового каскаду, на локальному рівні.

Ключові слова: локальний імунологічний статус; завмерла вагітність.

UDC 618.333-08-039.76-036-092

ASPECTS OF LOCAL IMMUNOREGULATION IN WOMEN AFTER MISSED MISCARRIAGE IN ANAMNESIS

Tyschenko A. N., Yurkova O. V., Sharashidze K. Z.

Abstract. Pregnancy with a favorable outcome is a unique immunological phenomenon, suggesting, in particular, a shift in the balance of effector T helper lymphocytes CD4 +, known as Th1 and Th2, and a predominance of the Th2 subpopulation. According to the literature, limitations of the «classical» Th1 / Th2 paradigm were shown. The features of the immune status of women with a missed miscarriage are considered mainly in the context of concomitant genital and extragenital infections, and individual immunological indicators are used as markers or predictors of complications of pregnancy, without pathogenetic significance of the detected immune disorders.

This review is devoted to characterization of differentiation factors, key cytokines and transcription factors, as well as the role of Th1 and Th2 cells in the immunoregulatory interaction of mother and fetus organisms in physiological and missed miscarriage, discussing the balance of CD4 + helper T lymphocytes attributed to Th1, Th2 subpopulations, and regulators T-lymphocytes in physiological pregnancy and the study of violations of this balance. These subpopulations of T cells realize the main variants of the adaptive immune response, differ in the spectrum of cytokines.

The *purpose* of this study was to investigate immunological tolerance at a local level in women with physiological pregnancy and missed miscarriage.

Materials and methods. 142 patients aged 18 to 35 years were examined by us, who were divided into two groups: 52 patients presented missed miscarriage in the period from 4 to 8 weeks of gestation (the main group) and 45 women presented an artificial abortion (the comparison group) and 45 patients included full luteal phase (control group).

The conducted studies showed that the patients of the main group in the case history had a high incidence of inflammatory gynecological diseases, as well as reproductive disorders, spontaneous abortions and undeveloped pregnancies. For the rest of the indicators, all the groups were representative. Using a morphological study, it was possible to verify the diagnosis of chronic inflammation in the endometrium and confirm the death of the fetal egg, as well as to identify the presence of a bacterial-viral associate persistent in the uterine cavity.

Conclusions. Obviously, with the progression of pregnancy and gestational complications, an important role is not the increase or decrease of certain interleukins, but their interrelation and quantitative relationships of the entire cytokine cascade, especially those occurring at the local level. Interrelation and interrelations of interleukins in the cytokine cascade affect the development of the gestational process and, most likely, is a consequence of changes occurring in chronic inflammation of the endometrium.

Prospects for further research. The entire complex of the cytokine cascade is closely related to hormonal changes in the body of a woman. The influence of hormones on the endometrium, even before the onset of implantation, forms the direction of a local cytokine immune response. From this it is clear that along with ongoing antibiotic and antiviral treatment, restoration and hormonal imbalance should be carried out.

Keywords: local immune status; missed miscarriage.

Стаття надійшла 27.02.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування