

**ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ
ЛОКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З
ПРИВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ
У РАННІЙ ТЕРМІН**

Р.Г.Бічевська, В.Т.Германов

*Донецький регіональний центр охорони
материнства та дитинства*

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Причини мимовільного переривання вагітності різнобічні, і часто це пов'язано з порушеннями імунного та гормонального гомеостазу у фетоплацентарному комплексі, особливо на ранніх строках вагітності (до 12 тижнів). Останнім часом все більшу увагу приділяють вивченню імунологічним аспектам не виношуванню вагітності (НВ). В основі привичного НВ лежать імунні реакції клітинної ланки у сполученні із змінами функціональної активності імунокомпетентних клітин із наступним якісним та кількісним порушенням медіаторів імунної системи [2,3,7,5,10]. При фізіологічній вагітності домінують протизапальні (Th2-типу) цитокіни та оптимальний баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами. Дослідження довели, що у жінок з НВ у сироватці крові спостерігалось вірогідне збільшення вмісту IL-6, γ -IFN, зростання коефіцієнтів IL-1 β /IL-4 та γ -IFN/IL-4 на тлі нормального рівня медіатора гуморальної ланки (IL-4), що свідчить про активацію прозапальних процесів Th1-типу (клітинно-опосередкованої реакції) і можна вважати не сприятливим фактором для ініціації фізіологічної вагітності [1,2,6,8,9]. Причому, високий рівень прозапальних цитокінів володіє ембріотоксичною дією та викликає гіпоплазію хоріону. У жінок з привичними викиднями TNF α розглядається як один з головних прозапальних агентів, який приймає участь в імунообумовлених процесах відторгнення на ранніх етапах вагітності. Водночас, такі цитокіни, як IL-15, IL-12, IL-18 у жінок з НВ у ранній термін, обумовлюють

міцний цитолітичний потенціал шляхом активації NK-клітин, антитіло залежної клітинної цитотоксичності, індукції визволення прозапальних ЦК (TNF α , γ -IFN).

Метою роботи було вивчення концентрації прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу у жінок з привичним викиднем у ранній термін під час вагітності та в періоді предгравідарної підготовки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет за темою "Патогенетичні аспекти звичного невиношування вагітності та його лікування" (№ держреєстрації 0109U004613).

Матеріали і методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 65 вагітних жінок, з яких у 32 особи попередні вагітності закінчувалися фізіологічними пологамі (основна група) і у 33 жінок відмічалися викидні у першому триместрі в анамнезі (група порівняння). Всі жінки віком від 20 до 38 років. Критеріями відбору жінок у дослідження були вагітні жінки до 13 тижнів, відсутність хронічних інфекційних та системних аутоімунних захворювань, антифосфоліпідного, синдрому виключення невиношування (основна група) вагітності інфекційного генезу, а також анатомічних та гормональних причин. У всіх обстежених жінок встановлено хронічну патологією гепатобіліарної системи (ГБС): неалкогольний стеатогепатит - у 34 жінок, хронічний некалькульозний холецистит - у 47 жінок, стеатоз печінки - у 17 жінок, які були в стадії клінічної та лабораторної ремісії.

Визначення концентрації прозапальних (TNF α , IL-1 β , IL-2 та IL-6) цитокінів у слизу цервікального каналу проводили на лабораторному обладнанні на спектрометрі "Labline-022" фірми "Labline Diagnostics" (Австрія). Для дослідження ЦК використовували реагенти виробництва "ProCon" ("Протеиновый контур"; СПб). Визначення цитокінів проводили в динаміці - при оберті хворого за медичною допомогою та в періоді предгравідарної підготовки. Донорам контрольної групи проводили одноразове дослідження ЦК. Кількісна оцінка результатів проводилася методом побудови каліброваної кривої, що відбиває

залежність оптичної щільності від концентрації для стандартного антигену і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки. Дослідження проводились за методиками виробника.

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакета прикладних програм "Statistica" (StatSon, 2004) [4].

Отримані результати та їх обговорення.

Середній термін вагітності в основній групі жінок $9,3 \pm 0,4$ тижня, в групі порівняння - $9,0 \pm 0,5$ тижня.

Було встановлено збільшення концентрації прозапальних ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6) у слизу цервікального каналу вагітних жінок з привичним викиднем у ранній термін в анамнезі. Водночас у вагітних з фізіологічною вагітністю рівень прозапальних ЦК від референтної норми вірогідно не відрізнявся (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу вагітних жінок ($M \pm m$)

Показник	Норма	Основна група (n=32)	Група порівняння (n=33)	P
TNF α , пг/мл	25,6 \pm 1,5	62,2 \pm 2,9**	26,9 \pm 1,4	<0,01
IL-1 β , пг/мл	18,2 \pm 1,6	43,6 \pm 2,0**	19,3 \pm 1,5	<0,05
IL-2, пг/мл	20,2 \pm 1,8	51,5 \pm 1,9*	19,8 \pm 1,2	<0,05
IL-6, пг/мл	39,2 \pm 3,5	99,1 \pm 5,5**	40,3 \pm 3,4	<0,01

Примітка: в табл 1 та 2 P підрхований між показниками основної групи і групи порівняння; ймовірність розбіжностей відносно показників норми * - при <0,05, ** - <0,01, *** - <0,001.

Рівень TNF α у слизу цервікального каналу у вагітних жінок з привичним викиднем в анамнезі у середньому складав (62,2 \pm 2,9) пг/мл, тобто перевищував показник референтної норми в 2,43 рази (P<0,01). Індивідуальний аналіз довів, що у більшості пацієток (21 осіб - 65,6%) основної групи рівень TNF α був збільшеним (в межах 30,0 - 70,0 пг/мл; P<0,01), у 7 (21,9%) обстежених - від 70,1 до 98,4 пг/мл (P<0,01) і у 4 (12,5%) хворих із НВ у ранній термін в анамнезі вміст медіатора запалення залишався в межах референтної норми. У жінок з фізіологічною вагітністю концентрація TNF α у слизу цервікального каналу складав у середньому (26,9 \pm 1,4) пг/мл (при нормі (25,6 \pm 1,5) пг/мл; P>0,05), з яких у 6 (18,2%) осіб

відмічалось зростання рівня цього цитокіну, тоді як у решти обстежених жінок вміст TNF α у слизу цервікального каналу зберігався в межах норми.

У хворих із НВ у ранній термін в анамнезі діагностовано зростання концентрації IL-1 β у слизу цервікального каналу в 2,4 рази і складала в середньому (43,6 \pm 2,0) пг/мл (P<0,01). При цьому у жінок з фізіологічною вагітністю вміст IL-1 β не виходив за межі норми ((19,3 \pm 1,5) пг/мл, при нормі (18,2 \pm 1,6) пг/мл; P>0,05) (табл. 1). У 18 хворих (56,3%) основної групи у та у 3-х жінок (9,1%) з фізіологічним процесом гестації рівень IL-1 β у слизу цервікального каналу був підвищеним; у 9 обстежених (28,1%) з привичним викиднем в анамнезі і у решти жінок групи порівняння вміст цитокіну залишався в межах норми. Необхідно відмітити, що 5 пацієток з НВ спостерігалось суттєве зростання IL-1 β у слизу цервікального каналу, а клінічно протягом тижня у них діагностовано викидень.

Стимуляція прозапального цитокінового каскаду при НВ викликає до збільшеного синтезу TNF α та IL-1 β , які активують ендотеліальні клітини. Активовані ендотеліоцити звільняють надлишок промобокінази, яка сприяє перетворенню протромбіну в активний тромбін, стимулює ендотеліальні клітини до секреції IL-8 і активує нейтрофіли. Гіперсекреція прозапальних цитокінів викликає тромбози та інфаркти трофобласту, що викликає його відшарування і провокує викидень [8, 9].

Концентрація IL-2 у слизу цервікального каналу з привичним викиднем в анамнезі була підвищеною в середньому у 2,55 рази і дорівнювала (51,5 \pm 1,9) пг/мл (при нормі (20,2 \pm 1,8) пг/мл; P<0,01). Водночас, рівень IL-2 у жінок з фізіологічною вагітністю складав у середньому (19,8 \pm 1,2) пг/мл, що було в межах норми (табл. 1). У 8 пацієток (25,0%) основної групи рівень означеного прозапального цитокіну знаходилося в межах референтної норми (P>0,05), а також у 27 жінок (81,8%) групи порівняння. Високий рівень IL-2 у слизу цервікального каналу спостерігався у 24 хворих (75,0%) з привичним викиднем та у 6 жінок (18,2%) з фізіологічною вагітністю.

У всіх обстежених жінок з привичним викиднем в анамнезі відмічалось зростання рівню IL-6 у слизу цервікального кана-

лу в 2,53 рази і складав у середньому ($99,1 \pm 4,5$) пг/мл ($P < 0,01$). У жінок з фізіологічною вагітністю вміст IL-6 дорівнював ($40,3 \pm 2,4$) пг/мл, тобто залишався в межах норми ($P > 0,05$).

Отже, зростання рівня прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу свідчить про порушення з боку локального імунітету, причинами якого можуть бути як імунологічні порушення, так й недостатність дезінтоксикаційної функції печінки.

Нами проведено дослідження концентрації прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу у 26 жінок з привичним викиднем у ранній термін в анамнезі в періоді предгравідарної підготовки. Рівень TNF α у слизу цервікального каналу складав у середньому ($39,7 \pm 2,7$) пг/мл, що вище норми в 1,55 рази. Необхідно відмітити, що у 11 жінок (42,3%) виявилось суттєве зростання означеного цитокіну (майже вдвічі), у решти обстежених вміст TNF α від норми вірогідно не відрізнявся (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу жінок з НВ у ранньому терміні в анамнезі (M \pm m)

Показник	норма	Обстежені жінки (n=26)	Межі коливань
TNF α , пг/мл	25,6 \pm 1,5	39,7 \pm 2,7*	20,8–48,5
IL-1 β , пг/мл	18,2 \pm 1,6	27,9 \pm 2,6	15,6–40,4
IL-2, пг/мл	20,2 \pm 1,8	26,8 \pm 2,4	19,2–38,9
IL-6, пг/мл	39,2 \pm 3,5	52,7 \pm 3,1	40,0–63,2

В періоді предгравідарної підготовки в обстежених пацієнток спостерігалось помірне підвищення вмісту IL-1 β у слизу цервікального каналу до ($27,9 \pm 2,6$) пг/мл (при нормі ($18,2 \pm 1,6$) пг/мл; $P < 0,05$), з яких у 9 жінок (34,6%) концентрація цього цитокіну була суттєво збільшеною (в 1,8–2,2 рази). У жінок з НВ в анамнезі рівень IL-2 у слизу цервікального каналу невірогідно зростав в 1,33 рази (при нормі ($20,2 \pm 1,8$) пг/мл; $P > 0,05$). Причому у більшості жінок в цей період обстеження вміст IL-2 не виходив за межі референтної норми, однак у 6 осіб (23,1%) його значення суттєво підвищувалося ($30,0$ – $38,9$ пг/мл). Концентрація прозапального цитокіну IL-6 у слизу цервікального каналу в період предгравідарної підготовки в обстежених жінок був вище норми в 1,34 рази (при нормі ($39,2 \pm 3,5$) пг/мл;

$P > 0,05$). Оскільки у всіх обстежених жінок була діагностована наявність хронічної патології ГБС у жодної з хворих не відмічалось дефіциту IL-6 у слизу церви кального каналу.

Необхідно відмітити, що найбільш високий рівень прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу відмічались у жінок, у яких останній викидень відбувся не пізніше одного місяця тому. Враховуючи, що в нормі цитокіни не повинні поступати до кровотоку, а лише можуть оказують локальну дію, тому ці жінки потребували імунокорекції в періоді предгравідарної підготовки і вагітність на момент дослідження таким жінкам протипоказана.

Таким чином, підвищений рівень прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу відмічався у вагітних жінок, причому у жінок з привичним викиднем в анамнезі їх концентрація була суттєво підвищеною.

Висновки

1. У хворих з невиношуванням вагітності у ранній термін в анамнезі під час вагітності відмічається зростання прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу, хоча у жінок з фізіологічною гестацією рівень цих цитокінів мав лише тенденцію до підвищення.

2. В періоді предгравідарної підготовки у жінок з невиношуванням вагітності зберігається підвищений рівень прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу, причому максимальна їх концентрація відмічалась у жінок з мимовільним викиднем не більше місяця тому.

3. Отримані результати необхідно враховувати в комплексні терапевтичні заходи в періоді предгравідарної підготовки жінок і як прогностичний критерій щодо формування привичного невиношування вагітності.

Література

1. Барковский Д.Е. Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки иммунного статуса беременных / Д.Е. Барковский // *Здоровье женщины*. - 2004. - № 1(17). - С.32-36.
2. Венцовский Б.М. Клинико-лабораторная диагностика привычного невынашивания / Б.М. Венцовский // *Здоровье женщины*. - 2003. - № 4(16). - С.11-17.

3. Демидова Е.М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности / Е.М.Демидова, В.Е.Радзинский, А.П.Мельникова // *Акушерство и гинекология*. - 2005. - № 6. - С.11-13.

4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моррион, 2002. - 160 с.

5. Павлов О.В., Особенности секреции провоспалительных цитокинов ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / О.В.Павлов, С.А.Сельков, Д.В.Лалаян // *Бюл. экпер. биол.* - 2003. - Т.123, № 4. - С.41-445.

6. Радыш Т.В. Иммуитет и беременность: современные представления иммунопатофизиологии, иммунодиагностики и иммунотерапии привычного невынашивания беременности / Т.В.Радыш // *Здоровье женщины*. - 2005. - № 1(21). - С.65-68.

7. Рудакова Н.В. Иммунологические механизмы обеспечения беременности и их нарушения при невынашивании / Н.В.Рудакова, С.П.Писарева // *Здоровье женщины*. - 2004. - № 2(18). - С.15-19.

8. Соколов Д.И. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д.И.Соколов, М.В.Лесниция, А.В.Селютин // *Иммунология*. - 2009. - № 1. - С. 22-27.

9. Трунова А.Л., Дисбаланс цитокинов у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы и их динамика при предгравидарной подготовке / А.Л.Трунова, А.П.Шваюк, О.М.Горбунко // *Аллергология и иммунология*. - 2009. - Т.10, № 3. - С.372-374

10. Щербаков В.Ю. Прегравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием / В.Ю.Щербаков // *Врачебная практика*. - 2006. - № 2. - С.84-86.

Резюме

Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Динаміка прозапальних цитокінів локального імунітету у жінок з привичним невиношуванням вагітності у ранній термін.

У хворих з невиношуванням вагітності у ранній термін в анамнезі під час вагітності відмічено зростання прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу. Також зберігається підвищений рівень прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу у жінок в періоді предгравидарної підготовки. Таким чином, отримані результати враховуються в комплексній

терапії в періоді предгравидарної підготовки жінок і як прогностичний критерій щодо формування привичного невиношування вагітності.

Ключові слова: вагітність, невиношування, предгравидарна підготовка, прозапальні цитокіни.

Резюме

Бичевская Р.Г., Германов В.Т. Динамика провоспалительных цитокинов локального иммунитета у женщин с первичным невынашиванием беременности в ранний период.

У больных с невынашиванием беременности в ранний период в анамнезе во время беременности отмечено возрастание провоспалительных цитокинов в слизи цервикального канала. Также сохраняется повышенный уровень провоспалительных цитокинов в слизи цервикального канала у женщин в период предгравидарной подготовки. Таким образом, полученные данные учитываются в комплексной терапии в период предгравидарной подготовки женщин как прогностический критерий в отношении формирования невынашивания беременности.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, предгравидарная подготовка, провоспалительные цитокины.

Summary

Bichevskaya R.G., Hermanov V.T. Dynamics of proinflammatory cytokines of local immunity for women with the primary unmaturing of pregnancy in an early period.

For patients with unmaturing of pregnancy in an early period in anamnesis during pregnancy growth of proinflammatory cytokines is marked in mucus of cervical channel. The enhanceable level of proinflammatory cytokines is also saved in mucus of cervical channel for women in the period of predgravidary preparation. Thus findings are taken into account in complex therapy in the period of predgravidary preparation of women as a prognostic criterion in regard to forming of unmaturing of pregnancy.

Key words: pregnancy, unmaturing, predgravidary preparation, proinflammatory cytokines.

Рецензенти: д.мед.н., проф.І.В.Лоскутова

д.мед.н., проф.В.В.Сімрок