

ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК З НЕ ВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

І.В.Лоскутова, Р.Г.Бічевська

Луганський державний медичний університет

Вступ

Проблема невиношування вагітності (НВ) актуальна як в медичному, так й соціальному аспектах, оскільки до 10-25% всіх вагітностей закінчується викиднем [1,9], а привична утрата вагітності спостерігається у 3-5% жінок. Після двох самовільних викиднів частота наступних переривань вагітності зростає до 18-20%, а після трьох - до 30-45% [11]. Необхідно відмітити, що ризик втрати вагітності зростає із збільшенням кількості невдач [9]. При фізіологічній вагітності виявлено зниження блокуючої активності сироватки крові в реакції лімфоцитів на мітогени, розеткоутворення, лімфоцитотоксичності, зростання антилейкоцитарних антитіл, зміни кількісних характеристик і функціональної активності субпопуляцій Т-лімфоцитів периферичної крові [5]. Водночас, серед аутоімунних аспектів НВ останнім часом провідне місце займає антифосфоліпідний синдром (АФС), частота виявлення якого у жінок з привичним викиднем складає до 40%, причому у I-му триместрі вагітності - до 80% [6]. Вважають, що розвиток васкулопатій виникає внаслідок дії ініціюючого фактору (вірогідно вірусами або токсинами) та змінює детермінанти фосфоліпідів, на яких продукуються аутоантитіла, що викликає формування імунних комплексів [8]. Виявлено паралелізм між збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та аутоантитіл, що є підставою вважати синергічну їх дію в розвитку деструкції фетоплацентрального комплексу [7]. При НВ відмічається різке збільшення титрів антитіл до антигенів ембріону, плаценти та зниження рівня комплементу [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалось згідно основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом НДР "Патогенетичні і

клінічні аспекти звичного невиношування вагітності і його лікування" (№ держреєстрації 0110U000314).

Мета роботи - визначити рівень сенсibilізації до аутоантигенів у жінок з НВ в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 38 вагітних жінок, з яких у 21 осіб попередні вагітності закінчувалися фізіологічними пологами (перша група) і у 17 осіб відмічалися викидні у першому триместрі в анамнезі (друга група). Було обстежено 14 жінок з НВ в ранні терміни в періоді предгравідарної підготовки. Всі жінки віком від 20 до 38 років. В обох групах обстежених жінок виключено наявність антифосфоліпідного синдрому, інфікування хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами та вірусами герпетичної групи. Серед обстежених у 6 (28,6%) жінок першої групи і у 12 (70,6%) жінок другої групи було виявлено наявність хронічної патології гепатобіліарної системи (хронічний некалькульозний холецистит, неалкогольний стеатогепатит).

Для виявлення вираженості та інтенсивності аутоімунних реакцій використовували реакцію гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) в постановці капілярним методом [3], яка спрямована на оцінку вираженості аутосенсibilізації імунітетів периферичної крові пацієнток до тканинних аутоантигенів та бактеріальних алергенів. Використовували ліпопротеїд печінки людини (ЛПЛ). В якості аутоантигену застосовували водно-сольову витяжку з тканини маткових труб (МА) та тимусу (ТА) з відповідних тканин жінки молодого віку з 0 (I) групою крові, а з яєчка (АЯ) - з тканин чоловіку, які випадково загинули від травми, приготування антигенів здійснювали по стандартній методиці [10]. Отримані тканинні аутоантигени стандартизували за білком у межах 1-2% методом Lowry. При постановці РГМЛ визначали міграційний індекс (МІ) відносно групи практично здорових осіб (разові донори крові). Вміст природного інгібуючого фактору (ПІФ) досліджували згідно реакції інгібіції сироваткових антитіл (РІА) [2, 4] з одночасним вивченням біохімічного субстрата ПІФ - вільних SH груп спектрофотометрично.

Обробку одержаних результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Srtat.

Отримані результати та їх обговорення

При вивченні показників РГМЛ з тканинними антигенами у 24 вагітних жінок (63,2%) було встановлено зниження МІ РГМЛ при використанні вивчених аутоантигенів, що свідчило про вираженість аутоімунних реакцій в організмі обстежених, при чому у 4 (10,5%) пацієток було зменшення індексу до одного вивчаемого аутоантигену і у решти 14 (36,9%) хворих знаходився в межах норми. У жінок з фізіологічною вагітністю МІ з ТА у середньому складав $1,09 \pm 0,07$, тобто знаходився на нижній межі норми ($P > 0,05$). Показник РГМЛ з ЛПЛ був знижений у 4 (19,0%) обстежених ІІ групи і кратність його зменшення складала в середньому 1,2 рази стосовно норми ($P < 0,05$), тоді як у решти вагітних жінок значення цього показника залишалось в межах норми ($1,04 \pm 0,04$; при нормі $1,06 \pm 0,03$; $P > 0,05$). У жінок з фізіологічною вагітністю МІ РГМЛ з МА в середньому дорівнював $1,03 \pm 0,06$, що не виходило за межі норми ($P > 0,05$). Щодо вивченого індексу з АЯ, то хоча він набував тенденції до зниження, однак вірогідної різниці з нормою не виявлено і в середньому дорівнював $1,02 \pm 0,03$ ($P > 0,05$) (див. табл.).

Таблиця

Показники РГМЛ у вагітних жінок (М±m)

Показники	Норма	Вагітні жінки (n=38)		P
		фізіологічна (n=21)	з НВ в анамнезі (n=17)	
ТА	$1,13 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,05^{**}$	$< 0,001$
ЛПЛІ	$1,06 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,04^{**}$	$< 0,001$
МА	$1,09 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,02^{***}$	$< 0,001$
АЯ	$1,08 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03^*$	$0,68 \pm 0,04^*$	$< 0,01$

Примітка: достовірність різниці показників в групі з нормою при значеннях P: * - $< 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$; P - достовірність різниці між показниками у жінок з фізіологічною вагітністю і НВ анамнезі.

Показники РГМЛ у вагітних жінок з НВ в анамнезі знижувалися істотно, що свідчило про наявність вираженості аутоімунних реакцій. У більшості з них суттєве зниження МІ відмічено в

реакції з МА і ТА, при цьому кратність різниці даних показників від норми складала в середньому 1,85 ($P < 0,001$) і 1,88 рази ($P < 0,01$). Значення МІ РГМЛ з ЛПЛ також був зниженим в обстежених жінок з НВ в анамнезі, а кратність його зменшення дорівнювала в середньому 1,61 рази порівняно з нормою ($P < 0,01$). Показово, що у 6 жінок з НВ (35,3%) мало місце максимальне зниження саме МІ РГМЛ з ЛПЛ, який досягав значення $0,32 \pm 0,02$ ($P < 0,001$), тобто був в 3,31 рази менше норми. Це вказувало, на наш погляд, на певну зацікавленість печінкової паренхіми в підтримці аутоімунних реакцій у даного контингенту жінок, що необхідно враховувати при розробці лікувальних заходів.

Індивідуальний аналіз показав, що при фізіологічній вагітності кратність різниці значень МІ з нормою була меншою і вірогідно відрізнялась від аналогічних показників у жінок з привичним викиднем у ранній термін вагітності. Так, у жінок з НВ в анамнезі кратність різниці значень МІ в РГМЛ з МА у порівнянні з нормою складала 1,84 рази ($P < 0,01$). Щодо цього індексу з АЯ його значення в середньому дорівнювало $0,68 \pm 0,01$, тобто був в 1,59 рази менше від норми ($P < 0,001$) (див. таблицю). Отже, у хворих з привичним викиднем в анамнезі була підвищеною сенсibilізація до всіх вивчених аутоантигенів.

Про ступінь вираженості сенсibilізації циркулюючих у крові імунокомпетентних клітин свідчили показники РГМЛ з тканинними аутоантигенами у 14 жінок, в яких в анамнезі відмічались викидні у ранні строки в періоді предгравідарної підготовки. Так, у частини з них (9 осіб), незважаючи на відносно задовільний загальний стан, відмічалась деяка тенденція до зниження індексу РГМЛ з ЛПЛ та АЯ. Так, МІ з ЛПЛ у таких пацієток досягав в середньому значення $0,87 \pm 0,03$ ($P < 0,01$). При цьому встановлено зниження МІ РГМЛ із АЯ у всіх обстежених в 1,2 рази ($P < 0,05$).

Встановлено також, що у 28 з цих 38 обстежених жінок (73,7%) мало місце зростання рівня ПЦФ крові. Так, у жінок з НВ даний показник складав в середньому $1,42 \pm 0,29$ (при нормі $1,00 \pm 0,03$; $P < 0,05$), тобто був в 1,5 рази більше за норму, тоді як у жінок з фізіологічною вагітністю не виходив за межі норми ($0,99 \pm 0,02$; $P > 0,05$). Виходячи з даних [10], збільшен-

ня рівня ПІФ в крові вказує на певну зацікавленість печінкової паренхіми в забезпеченості підвищеного рівня аутоімунних реакцій. Вважаючи, що при привичному викидні в обстежених жінок супроводжується підвищенням рівня сенсibiliзації до аутоантігенів, а ПІФ виробляється в печінці і є індикатором ступеня вираженості аутоімунної агресії в організмі.

Під час диспансерного спостереження без лікування у 10 пацієнток (71,4%), в періоді предгравідарної підготовки відмічалось прогресуюче зростання індексу РІА, при цьому рівень ПІФ збільшувався в середньому в 1,3 рази у порівнянні з вихідним показником ($P < 0,01$).

Проведення математичного аналізу показало наявність зворотного корелятивного зв'язку між показником РГМЛ з ЛПЛ та рівнем ПІФ ($r = -0,452$). Це давало підставу вважати високою зацікавленістю саме печінкової паренхіми в генезі розвитку даної патології, щонеобхідно враховувати при розробці медикаментозної терапії.

Висновки

1. При використанні РГМЛ з тканинними аутоантигенами в жінок з викиднем в анамнезі у ранній термін встановлена наявність сенсibiliзації циркулюючих в периферичній крові імунокомпетентних кліток до аутоантигенів з тканини маткових труб і декілька у меншій мірі - з тканини тимусу і до специфічного печінкового ліпопротеїду.

2. У жінок з не виношуванням вагітності в анамнезі в періоді предгравідарної підготовки спостерігалася аутосенсibiliзація до аутоантигену тканини тимусу та специфічного печінкового ліпопротеїду.

3. В обстежених жінок відмічалось зростання рівню ПІФ, особливо при наявності хронічної патології гепатобіліарної системи.

4. Отримані дані дозволяють вважати доцільним при розробки програми імунокорекції і імунореабілітації жінок з привичним викиднем у ранні строки враховувати необхідність зменшення вираженості аутосенсibiliзації до органів і тканин, пошкоджених в результаті запального процесу в статевих органах.

Література

1. Венцовский Б.М. Клинико-лабораторная диагностика привычного невынашивания / Б.М.Венцовский // Здоровье женщины. - 2003. - № 4(16). - С.11-17.

2. Журавлева Н.В. Иммунодефициты и естественное ингибирование активности макромолекулярных антител / Н.В.Журавлева, Н.К.Родосская. - Воронеж: Изд-во ВГУ, 1988. - 96 с.

3. Использование реакции ингибирования активности антител (РИА) в клинической практике для диагностики вторичных иммунодефицитов: методич. рекомендации / В.М.Фролов, Н.В.Журавлева, Н.А.Пересадин [и др.]. - М., 1991. - 15 с.

4. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. - 272 с.

5. 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.

6. 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.

7. Стан імунного гомеостазу у жінок з неплідністю в умовах різної радіаційної дії / Л.І.Іванюта, В.П.Чернишов, А.Є.Дубча, Л.В.Галазюк // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - № 6. - С. 91-94.

8. Тетруашвили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н.К. Тетруашвили // Иммунология. - 2008. - № 2. - С. 124-129.

9. Товстановская В.А. Современные этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности / В.А. Товстановская // Здоровье женщины. - 2003. - № 4 (16). - С. 11-17.

10. Чернушенко Е.Ф. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней / Е.Ф. Чернушенко, Л.С.Когосова, И.С.Голубка. - Киев: Здоров'я, 1985. - 160 с.

11. Щербаков А.Ю., Патогенетические особенности невынашивания беременности с исходом в неразвившуюся беременность / Чен Шуи, А.Ю.Щербаков // Международный медицинский журнал. - 2008. - № 3. - С. 49-51.

Резюме

Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Імунопатологічні порушення у жінок з невыношуванням вагітності.

Проведено вивчення вираженості аутоімунних реакцій із застосуванням реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) у жінок з привычним викиднем в анамнезі. У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що у цих жінок відзначається суттєве підвищення показників РГМЛ із тканинними аутоантигенами; при цьому було встановлено, що найбільш знижено міграційний індекс (МІ) РГМЛ при постановці реакції з тканини маткових труб та тимусу.

Ключові слова: невыношування вагітності, патогенез, аутоімунні реакції.

Резюме

Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Иммунопатологические нарушения у женщин с невынашиванием беременности.

Проведено изучение выраженности аутоиммунных реакций с применением реакции торможения миграции лейкоцитов (РГМЛ) у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. В результате проведенных иммунологических исследований было установлено, что у этих женщин отмечается существенное повышение показателей РГМЛ с тканевыми аутоантигенами; при этом встановлено, что наиболее снижены миграционный индекс (МИ) РГМЛ при постановке реакции из ткани маточных труб.

Ключевые слова: невынашивание беременности, патогенез, аутоиммунные реакции.

Резюме

Loskutova I.V., Bichevska R.G. Immunologic violations at women with noncarrying of pregnancy.

The study of expressed of autoimmune reactions with the use of reaction of braking of migration of leucocytes (RBML) at women with usual abortion in anamnesis is conducted. As a result conducted immunological researches it was set, that at these women the substantial rise of the RBML indexes with tissular autoantigens is marked; thus established, that are most lowered the migratory index (MI) RBML at raising of reaction from fabric of uterine tubes.

Key words: noncarrying of pregnancy, pathogenesis, autoimmune reactions.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В.Сіпрок
д.мед.н., проф. М.О.Пересадин

УДК 617.735-007.281-07+577.11

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И ВНУТРИГЛАЗНЫХ ЖИДКОСТЯХ БОЛЬНЫХ С РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ

И.П. Мегелицына, Г.В. Левецкая,
Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф
ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В.П. Филатова АМН Украины"

Вступление

Проблема регматогенной отслойки сетчатки (РОС), заболевания, занимающего весомое место среди причин инвалидности и слепоты, заключается в отсутствии значимых функциональных результатов при полном прилегании сетчатки в результате успешного хирургического вмешательства, что определяет его социально-экономическую значимость и необходимость разработки эффективных методов лечения и реабилитации больных. Исследованиями последних лет выявлен дисбаланс системных и местных иммунорегулирующих механизмов при развитии РОС. Иммунная реактивность в центральной нервной системе регулируется клетками микроглии, астроцитами, молекулами адгезии, хемокинами, цитокинами и матриксными металлопротеазами [8, 10, 11].

Гипоксия, имеющая место при РОС, является причиной системной воспалительной реакции [6]. Активированные ишемией микроглия, астроциты, нейроны усиливают секрецию провоспалительных цитокинов, что способствует развитию вторичной реакции локального воспаления [3].

В ряде исследований показано, что при РОС имеет место повышение содержания ИЛ-1 в субретинальной жидкости [7].

В стекловидном теле пациентов с отслойкой сетчатки выявлены высокие уровни трансформирующего фактора роста 2,