

УДК 576.8077.3:615.37:576.8.97+615.37

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2006 г. М.А. Левкович

In this article the role of immunologic factors in genesis of physiological gravid period and complication in the form of threats of fetus wastage in the first term of pregnancy is elucidated. The diagnostically significant for the threat of fetus wastage markers are revealed and represented.

Невынашивание беременности в настоящее время остается одной из самых актуальных и сложных проблем современного акушерства, несмотря на многочисленные исследования в этой области [1].

Известно, что ведущими звеньями патогенеза невынашивания беременности является избыточная сократительная активность миометрия и изменение микроциркуляции, приводящее к нарушению плацентации [2]. Однако механизмы отторжения плода остаются недостаточно изученными.

Основными факторами, приводящими к невынашиванию беременности, являются персистирующая урогенитальная вирусно-бактериальная инфекция и эндокринные нарушения [3–5]. Благоприятное течение беременности определяется адекватным ответом иммунной системы матери на антигены трофобласта [6–8]. В этой связи большой интерес представляет изучение взаимосвязи между особенностями специфического иммунного ответа и характером течения беременности. В генезе невынашивания беременности важная роль отводится материнскому иммунному ответу, развивающему путем активации макрофагов и изменению уровня продуцируемых цитокинов.

При нормально протекающей беременности в крови преобладают регуляторные цитокины, продуцируемые клетками фетоплацентарного комплекса [9–11].

Создание в эндометрии матери состояния локальной иммуносупрессии ведет к формированию защитного барьера и препятствует отторжению плода. Это является результатом супрессии цитотоксического хелперного ответа 1-го типа и активации хелперного ответа 2-го типа [12, 13]. На развитие Th1- и Th2-типа ответа действует ряд факторов, главными из которых являются цитокины и гормоны. Цитокины Th1 и Th2 находятся в антагонистических отношениях. Это объясняет наличие высокого уровня Th2-цитокинов при нормальной беременности, блокирующих реакции клеточного иммунитета, способствующих развитию и инвазии трофобласта, а также стимулирующих стероидогенез [14–16].

С другой стороны, наличие IFN- γ необходимо для ограничения инвазии трофобласта. Период ранней беременности характеризуется временной воспалительной реакцией со стороны эндометрия, с которой коррелирует экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и ФНО- α . Данная реакция является необходимым условием для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов на материнском эндометрии предотвращала в эксперименте имплантацию зародыша. Одним из механизмов влияния провоспалительных цитокинов на начальные этапы эмбриогенеза является усиление адгезивных свойств трофобласта.

Основными триггерами, стимулирующими синтез цитокинов в моноцитах, макрофагах с последующим развитием каскада патологических иммунных реакций, являются инфекционные агенты, способные длительно персистировать в эндометрии, а в лимфоцитах – специфические антигены. Персистенция инфекционных агентов в эндометрии кроме прямого повреждающего действия на плод может опосредованно через иммунную систему и/или систему гемостаза влиять на его развитие, являясь этиологической причиной прерывания беременности [17, 18].

Исследования последних лет показали, что на фоне хронического эндометрита происходит изменение локального иммунитета. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, макрофагов, НК-клеток, возрастании продукции иммуноглобулинов. Активация локальных иммунных реакций нарушает процессы плацентации, инвазии и развития эмбриона и в конечном итоге ведет к прерыванию беременности.

Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция может способствовать изменению антигенной структуры инфицированных клеток как за счет собственно инфицированных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом. При этом развивается иммунный ответ на гетерогенизированные аутоантигены, приводящий к появлению аутоантител, который, с одной стороны, оказывает разрушающее действие на клетки собственного организма, но с другой – является защитной реакцией, направленной на сохранение гомеостаза.

Тесная взаимосвязь и взаиморегуляция между эндокринной и иммунной системами реализуются в эндометрии в период ранней беременности.

Продуцируемый в значительных концентрациях в области имплантации прогестерон предотвращает отторжение плодного яйца, ингибируя активацию лимфоцитов, образование лимфокинактированных киллерных клеток. Под действием прогестерона подавляется продукция цитокинов, вызывающих воспалительные и тромбофилические реакции, стимулируется в эндометрии продукция протеинов, ведущих к апоптозу естественных киллеров [19, 20].

Под влиянием прогестерона клетки иммунной системы экспрессируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF), увеличивающий продукцию регуляторных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) и блокирующий продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , IL-1, IL-6) [21, 22].

Блокада рецепторов прогестерона приводит к снижению выработки PIBF, следствием чего является увеличение продукции цитокинов Th1-типа, увеличе-

ние естественных киллеров и наступление самопроизвольного аборта. Избыточное количество провоспалительных цитокинов при прогестероновой недостаточности, помимо непосредственного эмбриотоксического действия, приводит к локальному тромбообразованию за счет влияния практически на все звенья системы гемостаза, что препятствует адекватной имплантации и последующей инвазии трофобласта [23].

Для более полного раскрытия роли иммунной системы в механизмах преждевременного прерывания беременности важное значение может иметь изучение как системных параметров, так и местных компонентов иммунной системы, что позволит оценить уровень иммунологической резистентности и направленность иммунного ответа при воздействии патологических антигенов.

В этой связи представляется важным выявление иммунологических маркеров угрозы прерывания беременности различного генеза на основании определения уровня провоспалительных цитокинов и неоптерина в периферической крови и цервикальной слизи.

Было обследовано 75 беременных женщин, находившихся на стационарном лечении в ОПБ НИИАП с угрозой прерывания текущей беременности. Критериями отбора являлись: срок беременности до 13 недель, отсутствие анатомических и генетических причин невынашивания. Все пациентки с угрозой прерывания беременности были разделены на 3 группы:

1. 40 женщин с угрозой прерывания беременности инфекционного генеза.
2. 35 женщин с угрозой прерывания преимущественно, гормонального генеза.
3. 20 беременных женщин с физиологическим течением беременности.

В состав микробиологического и вирусологического обследования входило определение и идентификация возбудителей путем микроскопического исследо-

вания мазков влагалища и цервикального канала, бактериологических посевов, реакции амплификации ДНК возбудителей, сыворотка крови исследовалась на специфические антитела к урогенитальным патогенам иммуноферментным методом. Определение уровня неоптерина в сыворотке крови и слизи цервикального канала проводили иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы IBL (Германия), определение концентрации цитокинов IL-1, IL-6, ФНО- α , IL-8 в сыворотке крови и слизи цервикального канала проводили методом иммуноферментного анализа диагностическими наборами фирмы «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

Гормональные исследования включали определение ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола, тестостерона, пролактина.

Средний возраст пациенток основной группы составил $26,9 \pm 0,9$ лет.

Соматический анамнез беременных основной группы по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности достоверно чаще был отягощен заболеваниями мочевыделительной системы и верхних дыхательных путей ($p < 0,05$). Изучение данных акушерского анамнеза выявило достоверно большую частоту гинекологических заболеваний у беременных основной группы по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Наши исследования показали, что иммунологические параметры крови и цервикальной слизи у беременных с угрозой прерывания раннего срока отличались от показателей у женщин с физиологическим течением беременности как на местном, так и на системном уровне (табл. 1). Изменения ряда показателей были присущи всей группе женщин с угрозой прерывания, а определенные иммунологические изменения были связаны с основной причиной угрожающего течения беременности.

Таблица 1

Концентрация интерлейкинов и неоптерина в сравниваемых группах

Группа	Форма	Угроза инф. +		Угроза инф. –		Норма	
		Кровь	Слизь	Кровь	Слизь	Кровь	Слизь
IL-8	Me	248,2	1060	50	260	27,8	172,1
	Kv75 %	830,7	1610,4	90,1	338,2	45,7	397,5
	Kv25 %	206,4	346,8	17,2	200	19,075	88,675
IL-6	Me	46,5	235	30,2	24,1	2	15,3
	Kv75 %	63,275	370	40,1	38,4	5,4	21,6
	Kv25 %	27,825	54	18,65	8,2	0,35	10,8
FNO	Me	80	110	62	28	40	20
	Kv75 %	150	150	84,2	35	44,5	40
	Kv25 %	70	86,25	50	17,8	26	10
IL-1	Me	84	44	130	35	21	4,05
	Kv75 %	148,25	55	160	35	34,7	24,5
	Kv25 %	58,5	36,25	104,5	30	20	0,1
Неоптерин	Me	3,2	10,2	2,16	3,78	1,81	3,63
	Kv75 %	3,55	11,29	3,2	3,865	1,95	3,735
	Kv25 %	3	8,16	1,97	3,74	1,6225	3,5575

Для сравнения выделенных групп беременных использовался метод описательной статистики в формате Me (Kv 75 %; Kv 25 %). Выбор этого формата обусловлен тем, что массив эмпирических данных не подчиняется закону нормального распределения. С этой целью использовались возможности табличного процессора Excel 2003.

Из анализа результатов, приведенных в табл. 1, следует, что уровни интерлекинов, FNO-α и неопте-

рина по средним значениям (медианам) отличаются для всех трех анализируемых групп. Это отличие более значимо для группы беременных с угрозой прерывания инфекционного генеза.

С целью оценки значимости этих отличий был проведена оценка их статистической обоснованности, для чего применялся непараметрический критерий Манна-Уитни; результаты сведены в табл. 2 при принятом уровне значимых отличий $p < 0,05$.

Таблица 2

Статистический анализ показателей провоспалительных медиаторов в сравниваемых группах

Группа	Показатель								
Угр. инф. +		Угр. инф. +		Угр. инф. +		Угр. инф. +		Угр. инф. +	
Угр. инф. –	<i>p-level</i>	Угр. инф. –	<i>p-level</i>	Угр. инф. –	<i>p-level</i>	Угр. инф. –	<i>p-level</i>	Угр. инф. –	<i>p-level</i>
IL-8_кр.	0,000048	IL-6_кр.	0,188543	FNO-α_кр.	0,018790	IL-1_кр.	0,250154	Неопт.кр.	0,004306
IL-8_сл.	0,001306	IL-6_сл.	0,000018	FNO-α_сл.	0,000001	IL-1_сл.	0,133713	Неопт.сл.	0,000001
Угр. инф. +		Угр. инф. +		Угр. инф. +		Угр. инф. +		Угр. инф. +	
норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>
IL-8_кр.	0,000022	IL-6_кр.	3,23E-06	FNO-α_кр.	4,9E-06	IL-1_кр.	0,000294	Неопт.кр.	9,12E-06
IL-8_сл.	0,000411	IL-6_сл.	0,000010	FNO-α_сл.	0,000009	IL-1_сл.	0,001635	Неопт.сл.	9,12E-06
Угр. инф. –		Угр. инф. –		Угр. инф. –		Угр. инф. –		Угр. инф. –	
норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>	норма	<i>p-level</i>
IL-8_кр.	0,61351	IL-6_кр.	0,520824	FNO-α_кр.	0,000079	IL-1_кр.	0,006012	Неопт.кр.	0,001970
IL-8_сл.	0,13403	IL-6_сл.	0,282408	FNO-α_сл.	0,709816	IL-1_сл.	0,082838	Неопт.сл.	0,08126

Наиболее информативным параметром является неоптерин, уровень которого в крови и в цервикальной слизи позволяет с высокой вероятностью провести разделение анализируемых групп. Независимо от этиологии ведущим маркером угрозы прерывания беременности является FNO-α, IL-1 и неоптерин (рис. 1, 2). Для оценки отличий инфицированной группы беременных с угрозой прерывания от аналогичной группы без инфекционной патологии может

использоваться IL-6, IL-8, FNO-α, неоптерин. По минимальному значению ошибки первого рода в качестве прогностического параметра наиболее подходит уровень приведенных показателей в цервикальной слизи, причем наиболее подходящими для анализа являются FNO-α, IL-6 и неоптерин (рис. 3, 4). При использовании в качестве объекта исследования крови наиболее обоснованным является IL-8 и неоптерин.

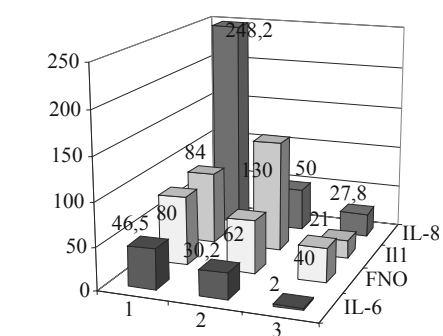


Рис. 1. Сравнительный анализ показателей провоспалительных цитокинов, пг/мл, в крови

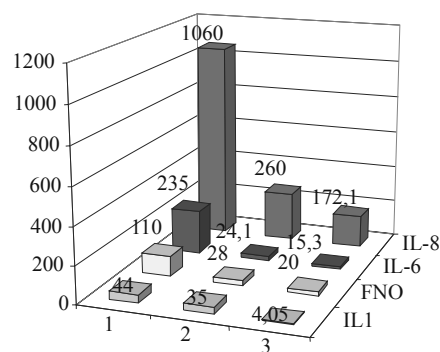


Рис. 2. Сравнительный анализ показателей провоспалительных цитокинов, пг/мл, в цервикальной слизи

Суммируя полученные в целом данные, можно заключить, что выявленные изменения в сыворотке крови и цервикальной слизи являются отражением изменения цитокинового профиля в сторону преобладания Th 1-типа.

Несомненно новым фактом, полученным в нашей работе, являются данные об уровне раннего воспалительного медиатора неоптерина – маркера активации клеточного иммунитета. Соответственно, определение провоспалительных цитокинов и неоптерина позволит

с высокой вероятностью проводить доклиническое прогнозирование угрозы прерывания беременности.

Таким образом, параллельное исследование уровня воспалительных цитокинов и неоптерина в сыворотке крови и цервикальной слизи позволит судить о степени выраженности воспалительного процесса при различных причинах невынашивания, даст основание для отбора беременных в группу риска с целью раннего назначения лечебных и профилактических мероприятий, что приведет к снижению репродуктивных потерь.

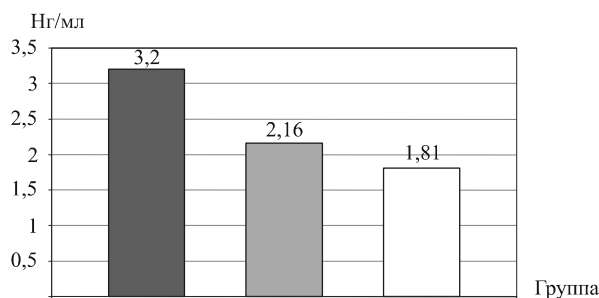


Рис. 3. Концентрация неоптерина в крови в сравниваемых группах:

■ – угроза инфекция +; ■ – угроза инфекция –; □ – норма

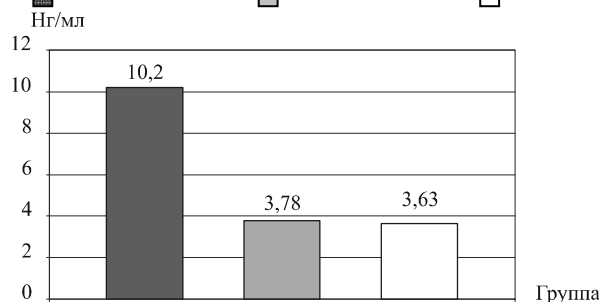


Рис. 4. Концентрация неоптерина в цервикальной слизи в сравниваемых группах: ■ – угроза инфекция +;

■ – угроза инфекция –; □ – норма

Литература

1. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М., 1999.
2. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. // Russ. J. Of Immunology. 2005. Vol. 9. № 2. P. 103–108.
3. Coulam C.B., Stern J.J. // Clin. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 37. № 3. P. 730–744.
4. Шириев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. Екатеринбург, 2002.
5. Гуртовой Б.Л. и др. // Акуш. и гинек. 1994. № 4. С. 20–26.
6. Beer A.E., Joanne Y.H., Kwak J.Y. // Immunol. Allergy Clin. North America. 1998. № 18. P. 253–254.
7. Loke Y.W., King A. // Bailliere's Clinical Obstet. and Gynaecol. 2000. № 5. P. 827–837.
8. Vince G.S., Johnson P.M. // Biochem. Soc. Trans. 2000. № 28. P. 191–195.
9. Тетруашивили Н.К. и др. // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 1999. № 3. С. 37–44.
10. Kauma S.W. // J. Reprod. Fertil. Suppl. 2000. № 55. P. 31–42.
11. Stemmer S.M. // Early Pregnancy. 2000. № 4. P. 214–218.
12. Wegmann T.G. et al. // Immunol. Today. 1993. Vol. 14. P. 353–356.
13. Deltry G.B. et al. // Am J. Reprod. Immunol. 1998. № 40. P. 283–290.
14. Gaun G., Ramin K. // Am J. Perinatol. 2001. № 18. P. 299–331.
15. Meeusen E.N., Bischof R.J., Lee C.S. // Am J. Reprod. Immunol. 2001. № 5. P. 88–95.
16. Mellor A.L., Munn D.H. // Annu. Rev. Immunol. 2000. № 18. P. 367–391.
17. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. // New Engl. J. Med. 2000. № 342. P. 1500–1507.
18. Locksmith G., Duff P. // Semin Perinatol. 2001. № 25. P. 295–309.
19. Szekeres-Bartho J., Par G., Dombay G. // Cell Immunol. 1997. Vol. 177. № 2. P. 194–199.
20. Szekeres-Bartho J. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. 1996. Vol. 35. № 4. P. 348–351.
21. Croy A., Chantakru S., Esadeg S. // J. Reprod. Immun. 2002. Vol. 57 (1–2). P. 151.
22. Bick R.L. et al. // Medscape Women's Health. 1998. Vol. 3. № 3. P. 2–13.
23. Hill J.A., Choi B.C. // J. Reprod. and Fert. Suppl. 2000. № 5. P. 91–97.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618.36-005.1-091

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КРОВОПОТЕРЕ В ТРЕТЬЕМ ПЕРИОДЕ РОДОВ

© 2006 г. Н.С. Парада, С.С. Тодоров

Comparative morphological analysis of placenta showed up the peculiar indications in the group with postpartum hemorrhage. There are signs of disturbances of placenta with different volumes of hemorrhages.

Одной из актуальных и до конца нерешенных проблем современного акушерства являются кровотечения в третьем периоде родов.

По данным ВОЗ, в последнее десятилетие в структуре причин материнской смертности в индустриально развитых странах ведущее место занимают геморрагические осложнения [1].

В патогенезе ряда осложнений беременности и родов, в том числе и акушерских кровотечений, важная роль отводится структурно-функциональным нарушениям в системе мать–плацента–плод [2]. Плацента является ключевым звеном в становлении, развитии и функционировании этой системы [3].

По данным некоторых исследований, основным регулятором гемостаза в системе мать–плацента–плод является плацента [3, 4].

Известно, что эпителиальный покров ворсинчатого дерева плаценты человека обладает мощной противосвертывающей системой, которая нейтрализует нарастающую гиперкоагуляцию материнской крови по мере развития беременности [5]. Физиологическая адаптация системы гемостаза является уникальной особенностью беременности [6]. Существование подобного баланса гемостаза в маточно-плацентарном кровотоке возможно при наличии адекватной гестационной перестройки спиральных артерий, а также правильного развития ворсинчатого дерева плаценты [7].

По аналогии с кровеносными сосудами поверхностная зона синцитиотрофобласта ворсин (гликокаликс, микроворсинки, плацентарные антикоагуляционные факторы) выполняет роль эндотелия, создавая тем самым оптимальные реологические условия в межворсинчатом пространстве.