

Радзинский В.Е.,
Запертова Е.Ю.

ПРОГЕСТЕРОНОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – мульти-факторное, генетически детерминированное заболевание. Проблема ПНБ остается одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, так как влечет за собой не только снижение рождаемости, но оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% желанных беременностей (Сидельникова В.М., 2002). По данным Коллегии Минздрава РФ (2002) 50% выкидышей происходит в первом триместре, 25% из них приходится на ПНБ. Более того, самопроизвольно в РФ прерывается каждая пятая желанная беременность, что приводит не только к медицинским но и демографическим потерям – в стране не рождается 180000 желанных детей. В США диагноз привычного невынашивания (*habitual pregnancy loss, recurrent miscarriage*) ставится при трех и более самопроизвольных абортах подряд и наблюдается у 1% всех супружеских пар (Lee R.M., 2000). Многие исследователи считают, что самопроизвольные выкидыши первого триместра являются инструментом естественного отбора, так как при исследовании абортусов находится от 60 до 80% эмбрионов с хромосомными аномалиями (Norwitz E., Wilson T., 2000). Подавляющее большинство плодов (95%) погибают до 8 недель беременности. Самопроизвольный аборт на сроке 12 недель беременности редко обусловлен хромосомными аномалиями. Появление угрозы прерывания беременности в 9–10 недель является благоприятным для вынашивания беременности и связано с какими-либо другими причинами. Изучение этих причин в последние годы стало уделом иммуногенетики и эндокринологии. В литературе описано протективное влияние прогестерона на развитие беременности путем опосредованного воздействия через систему цитокинов. Прогестерон – гормон, играющий чрезвычайно важную роль в поддержании беременности. Еще до оплодотворения прогестерона вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя нейтрализации действия олситоцина, снижения синтеза простагландинов. Прогестерон является одним из основных гормонов, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода.

В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами Т-клетки CD 8+ продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (RIBF), который, воздействуя на НК-клетки, направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных НК-клеток – больших гранулярных лимфоцитов, несущих CD 56+ CD 16–. При наличии этих клеток иммунный ответ матери осуществляется через Т-хелперы II (Th II) типа, которые продуцируют регуляторные цитокины il-3, il-4, il-10, il-13. При низком содержании прогестерона или поражении рецепторов прогестерона будет мало прогестерониндуцированного блокирующего фактора. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдви-

гаются в сторону лимфокинактивированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD 56+ CD 16+, иммунный ответ матери сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы I(Th1) типа с продукцией в основном провоспалительных цитокинов (TNF α , γ LFN, il-1, il-6).

Так, по нашим исследованиям, в основе ПНБ лежит хронический эндометрит, имеющий для имплантации и последующего отторжения плодового яйца большее значение, чем дефицит прогестерона. Указанное положение подтверждают результаты гормональных исследований, которые не выявляли абсолютной гипопрогестеронемии у 30 женщин (100%).

Роль цитокинов как факторов, реализующих воспалительный процесс, во многом не изучена. Вместе с тем известно, что воспалительный процесс развивается при непосредственном их участии. Система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в эндометрии, что, в свою очередь, ограничивает инвазию трофобласта, нарушая нормальное формирование. При хроническом воспалительном процессе, в том числе аутоиммунном, провоспалительные цитокины увеличиваются в количестве, превышая нормальные показатели более чем в два раза.

Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге — выкидыш I триместра. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность.

Цель исследования

Выявить влияние прогестерона на развитие беременности путем опосредованного воздействия на систему цитокинов.

Контингент, материалы и методы. Было обследовано 30 беременных в сроках до 12 недель беременности, проанализирован их соматический и гинекологический анамнез, а также особенности течения данной беременности. Всем женщинам проводилось исследование внутриклеточного синтеза цитокинов в крови, для этого определялось соотношение Th1 и Th2.

Среди сопутствующих соматических заболеваний обращают на себя внимание частые ОРВИ, ОРЗ — 28(93%), воспалительные заболевания мочевыводящих путей — 25 (83,3%), хронический гастрит и панкреатит — 14 (46,6%).

Менструальная функция исследуемых женщин только в 5 случаях (16,7%) была нарушена по типу дисфункция яичников. Гинекологиче-

ские заболевания в исследуемых группах распределились следующим образом: воспалительные заболевания органов малого таза — 27 (90%), кольпит — 8 (26%), бартолонит — 1 (3,3%).

Особенностями акушерского анализа были: искусственный аборт в анамнезе — 18 (60%), привычное невынашивание в анамнезе — 30 (100%). Течение данной беременности в 100% случаев протекало с угрозой прерывания и в зависимости от применения прогестерона для лечения угрозы контингент был разделен на две группы:

— беременные, получавшие препараты прогестерона (дюфастон) во время данной беременности — 13 человек (43,3%);

— беременные, которые отказались принимать препараты прогестерона — 17 человек (56,6%).

В первой группе беременных, принимавших препараты прогестерона, данная беременность в 100% случаев закончилась физиологическими родами без перинатальных потерь. Среди беременных, не получивших прогестерон, данную беременность сохранили только 3 человека (9,9%), в остальных случаях она самопроизвольно прерывалась в сроке до 12 недель.

При анализе течения настоящей беременности в первой группе женщин была выявлена анемия в 8 случаях (61,5% от общего количества беременных в этой группе), ранний токсикоз разной степени тяжести — 12 случаев (92,3%), ОРВИ — 2(15,6%).

Следует отметить, что гинекологическая заболеваемость в обеих группах распределилась примерно одинаково: воспалительные заболевания органов малого таза — 12 человек (92,3%) в первой группе и 15 человек (88,2%) во второй, кольпит — 2 случая (15,3%) в первой и второй группах соответственно и один случай бартолинита во второй группе беременных, не принимавших препараты прогестерона.

Течение настоящей беременности в группе женщин, которым не проводилась терапия прогестероном, также осложнилась анемией в 14 случаях (82,3%), ранним токсикозом в 13 случаях (76,5%), ОРВИ 1 случай (5,9%). Таким образом, группы были сопоставимы по основным клиникостатистическим показателям, анамнезу и особенностям настоящей беременности. Предположив наличие эндометрита после неоднократных выскабливаний у обследованных женщин и получив косвенное подтверждение этого по результатам микробиологических, бактериоскопических и бактериологических исследований (повышенное обсеменение патогенной микрофлорой, третья и четвертая степени чистоты влагиалищного содержимого), а также данных со-

нографии и доплерометрии (Духина Т.А., 2001) — наличие хориоамнионита у 9 (69,2%) в первой и 13 (72,2%) во второй группах, мы сравнили исходы беременности в зависимости от применения дидрогестерона. Причем применение последнего было продиктовано не прогестерон-заместительным действием, а известным противовоспалительным эффектом. После трех недель применения дюфастона в первой группе нами было проведено исследование крови на соотношение Т-хелперов первого и второго типов и их количественное сравнение с результатами второй группы, отказавшихся принимать препарат.

Среднее соотношение Т-хелперов первого и второго типов в группе женщин, принимавших прогестерон, было равно 1,9, а в группе женщин, не получавших препараты прогестерона — 2,3. В обоих случаях это соотношение превышало нормальные значения (N до 1,1), но очевидно было гораздо выше во второй группе исследования.

Выводы

Поскольку высокие значения соотношения Th1 к Th2 характерны для женщин с привычным невынашиванием, полученные результаты были прогнозируемы. Однако более высокие цифры во второй группе, видимо, коррелируют с относительной гипопрогестеронемией. В патогенезе привычного невынашивания, как уже описывалось выше, серьезная роль принадлежит воспалительному компоненту (эндометрит), степень выраженности которого определялась по уровню цитокинов, а именно количеству Th1 в

крови, поскольку при повышении последнего возникает относительная гипопрогестеронемия даже при его нормальных лабораторных значениях. Повышенная продукция Th1, как правило, возникает на фоне воспалительного процесса, что имело место в исследуемых группах. При лечении препаратами прогестерона искусственно корректировалась относительная гипопрогестеронемия и развитие трофобласта происходило по цепи Т-халперов второго типа (регуляторных цитокинов), возникала иммуносупрессия и прерывания беременности не происходило.

Таким образом, суть использования дюфастона (дидрогестерона) в ранние сроки беременности заключается не столько в ликвидации дефицита гормона желтого тела (зачастую не существующего), а в его влиянии на соотношение Th1/Th2 и увеличении количества регуляторных цитокинов, блокирующих воспалительный процесс.

Литература

1. Агаджанова А.А. // Русс. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 3–6.
2. Тетриуашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. // Рос. вест. акуш. и гинек. — 1999. — № 3. — С. 37–44.
3. Сидельникова В.М. // Акуш. и гинек. — 2002. — № 4. — С. 154–155.
4. Beer A.E., Kwark J.Y. // Reproductive medicine program. Finch University of Health Science Chicago Medical School. — 2000.
5. Asselin S., Bredan M., Fradelizi D. // Presse Med. — 1997. — Vol. 26, N 6. — P. 278–283.
6. Constant S.L., Bottomly K. // Ann. Rev. Immunol. — 1997. — N 15. — P. 297–322.