

УДК 618.3-06:612.017.2

**І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, Н.В. Рудакова,
В.Б. Ткаченко, С.М. Толкач, Т.С. Наквасюк**

Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):49-53; doi 10.15574/PP.2017.72.49

Мета — вивчити особливості місцевого імунітету у вагітних із невиношуванням та здорових вагітних жінок.

Пацієнти та методи. Об'єктом досліджень обрано 70 вагітних жінок. Основну групу становили 50 вагітних жінок із невиношуванням в анамнезі, контрольну групу — 20 відносно здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження проведено протягом першого триместру. У всіх вагітних жінок визначено показники місцевого імунітету в цервікальному слизу, цитокіновий статус цервіко-вагінального змиву та стан місцевого мікробіоценозу вагінального вмісту.

Результати. Зміни показників концентрації імуноглобулінів у цервікальному слизу, дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у цервіко-вагінальних змивах у жінок відбуваються залежно від стану мікробіоценозу піхви та вважаються маркерами розвитку місцевого запального процесу в жінок із невиношуванням.

Висновки. Розвиток невиношування в жінок із порушенням стану мікробіоценозу піхви відбувається на тлі порушення імунного статусу переважно на локальному рівні.

Ключові слова: вагітність, невиношування, цитокіни, біотоп.

Features of local immunity in women with miscarriage

I.I. Vorobjova, A.A. Zhivetska-Denisova, N.V. Rudakova, V.B. Tkachenko, S.M. Tolkach, T.S. Nakvasiuk

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to explore the characteristics of local immunity in pregnant women with miscarriage compared to healthy pregnant women.

Material and methods. During the study 70 pregnant women were examined. The main group consisted of 50 pregnant women with a history of miscarriage, the control group — 20 apparently healthy women with a physiological gestation course. The study was conducted during the first trimester of pregnancy. The main characteristic features of local immunity such as changes of cervical mucus, cytokine status of cervicovaginal swab and local microbiocenosis of vaginal secretion were examined in all pregnant women of both main and control groups.

Results. Changes of the parameters of immunoglobulin concentration in cervical mucus, imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cervical-vaginal swabs in women occur depending on the vaginal microbiocenosis status and are considered as the markers of the local inflammatory process in women with miscarriage.

Conclusions. The miscarriage in women with the altered vaginal microbiocenosis occurs against the background of impaired immune status mainly at the local level.

Key words: pregnancy, miscarriage, cytokines, biotope.

Особенности местного иммунитета у женщин с невынашиванием

И.И. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, Н.В. Рудакова, В.Б. Ткаченко, С.М. Толкач, Т.С. Наквасюк

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — изучить особенности местного иммунитета у беременных с невынашиванием и здоровых беременных женщин.

Пациенты и методы. Объектом исследования выбраны 70 беременных женщин. Основную группу составили 50 беременных женщин с невынашиванием в анамнезе, контрольную группу — 20 относительно здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Исследование проведено в течение первого триместра. У всех беременных женщин определены показатели местного иммунитета в цервикальной слизи, цитокіновий статус цервіко-вагінального змива і состояние местного мікробіоценозу влагалищного содержимого.

Результаты. Изменения показателей концентрации иммуноглобулинов в цервикальной слизи, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокінов в цервіко-вагінальних змивах у жінок происходят в зависимости от состояния мікробіоценозу влагалища и считаются маркерами развития местного воспалительного процесса у женщин с невынашиванием.

Выводы. Развитие невынашивания у женщин с нарушением состояния мікробіоценозу влагалища происходит на фоне нарушения иммунного статуса преимущественно на локальном уровне.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, цитокіны, біотоп.

В умовах несприятливої демографічної ситуації в Україні відтворення популяції набуває державного значення [2].

Одне з перших місць серед проблем практичного акушерства посідає невиношування вагітності. Невиношування є основною причиною перинатальної захворюваності і смертності, зумовлюючи половину всіх випадків мертворожденень і більшість випадків ранньої неонатальної захворюваності та смертності [5].

Вагітність — складний багатоступеневий процес із залученням значної кількості клітин-

них та гуморальних факторів імунітету, у тому числі факторів місцевого імунітету [4, 7].

Встановлено, що при фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, збільшується продукція цитокінів, що визначають розвиток імунної відповіді Th2-опосередкованим шляхом, які, блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяють інвазії трофобласту, подальшому розвитку вагітності [3].

Зазначене можна розцінювати як активацію регуляторних механізмів, спрямовану на зни-

ження прозапальної імунної активності й посилення синтезу блокуючих антитіл.

Незважаючи на безліч різних факторів, які мають пряме відношення до формування невиношування, єдність поглядів на патогенез цієї патології відсутня. Недостатня теоретична обґрунтованість патогенезу невиношування вагітності обумовлює емпіричність лікувальної тактики, що не дає змоги істотно знизити частоту цієї патології. Одним із найбільш перспективних напрямків у вивченні етіології й патогенезу невиношування вагітності є дослідження в області імунології вагітності [6].

Незважаючи на певну кількість наукових робіт, присвячених ролі імунної системи взагалі і факторів місцевого імунітету, зокрема, у патогенезі невиношування вагітності, у доступній науковій літературі недостатньо відомостей про порушення імунного статусу при зазначеній акушерській патології.

Дослідження ролі імунної системи в етіології невиношування ґрунтується на аналізі пулу імунних клітин й імунних медіаторів / цитокинів у периферійній крові матері, а також деяких параметрів місцевого імунітету.

Доведено, що статеві органи жінки мають власну гуморальну систему. При цьому шийка матки є місцем найбільшої гуморальної активності [7].

Місцевий імунітет статевих органів має усі необхідні елементи для формування ефективної імунної відповіді проти патогенних мікроорганізмів. Однак порівняно з імунною системою слизових оболонок дихального і кишкового тракту місцевий імунітет статевих шляхів вивчений недостатньо.

У зв'язку з цим актуальним є аналіз особливостей імунного статусу, зокрема, місцевого імунітету, при фізіологічному перебігу вагітності і загрози її передчасного переривання з метою оцінки місцевого імунітету в патогенезі цього акушерського ускладнення.

Мета дослідження — вивчити особливості місцевого імунітету у вагітних із невиношуванням і здорових вагітних жінок.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень обрано 70 вагітних жінок віком від 18 до 40 років, які були під спостереженням у клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у 2015–2016 рр. Основну групу становили 50 вагітних жінок із невиношуванням, контрольну групу — 20 відносно здорових жінок із

фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження проведено протягом першого триместру.

В 1-й основній групі 30 жінкам з обтяженим акушерським анамнезом на етапі прегравідарної підготовки визначено стан місцевого мікробіоценозу цервіко-вагінального біотопу та проведено, за показаннями, лікування відповідно до характеру виявлених порушень. У 2-й основній групі 20 жінкам з обтяженим акушерським анамнезом прегравідарну підготовку не проведено.

У всіх вагітних жінок визначено показники місцевого імунітету в цервікальному слизу, цитокиновий статус цервіко-вагінального змиву та стан місцевого мікробіоценозу вагінального вмісту.

У зразках цервікального слизу вагітних жінок визначено концентрацію імуноглобулінів класів G, A, M, sIgA, а також С3 компонента комплементу (за методом радіальної імунодифузії); концентрацію лізоциму (мікролізису в агаровому гелі). Рівень цитокинів ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α визначено методом твердофазного імуоферментного аналізу. Під час вивчення мікробіоценозу статевих шляхів визначено видовий і кількісний склад мікрофлори. Після підрахування колоній отримані дані перераховано в десятинні логарифми від кількості мікробних клітин.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду жінок.

Статистична обробка одержаних результатів проведена за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Стьюдента, що оцінено за допомогою показника довірчої ймовірності (p), меншого за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTIKA 6.0.

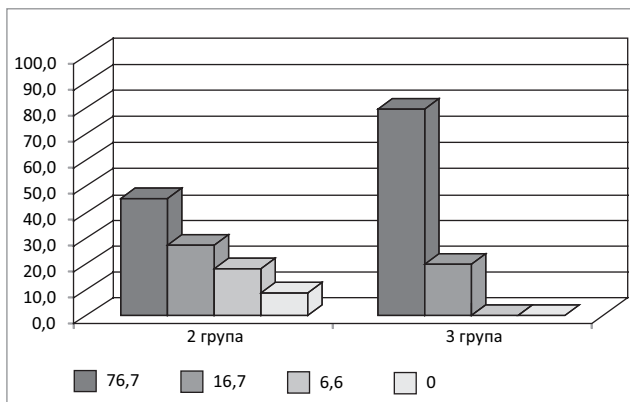


Рис. 1. Стан біоценозу піхви в обстежених жінок

Таблиця 1

Концентрація імуноглобулінів, лізоциму та С3 у цервікальному слизу інфікованих вагітних (г/л, М m)

Група	n	Показник, %					
		С3	лізоцим	IgG	IgA	IgM	sIgA
1-ша	30	0,34±0,10	0,014±0,009*	0,55±0,12	0,64±0,12	0,27±0,08	0,51±0,09
2-га	20	0,43±0,09	0,007±0,006*	0,27±0,09*	0,44±0,11*	0,22±0,04	0,78±0,11*
3-тя	20	0,32±0,03	0,020±0,004	0,71±0,06	0,82±0,07	0,26±0,07	0,44±0,09

Примітка: * – $p < 0,05$ достовірність відмінності показників порівняно з групою контролю.

Таблиця 2

Концентрація цитокінів у цервіко-вагінальному змиві в обстежених вагітних

Група	Інтерлейкіни				
	IL-6	IL-8	TNF- α	IL-1 β	IL-10
1-ша	29,9±10,2	127,9±28,7•	30,5±9,5•	28,6±8,4	19,2±4,5•
2-га	130,3±45,5*	1176,2±119,7*	88,5±10,1*	48,6±11,4*	6,2±2,1*
3-тя	19,7±8,5	97,6±11,6	23,6±5,4	17,6±5,4	27,5±5,0

Примітка: * – $p < 0,001$ достовірність відмінності показників порівняно з 3-ю групою; • – $p < 0,01$ достовірність відмінності показників порівняно з 2-ю групою.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження мікробіологічного стану цервіко-вагінального біотопу в першому триместрі вагітності показало видове різноманіття виділених мікроорганізмів. Майже у всіх випадках виділялися асоціації 3–5 видів.

Проведено оцінку стану біоценозу піхви відповідно до класифікації [1]. Дані наведено на рисунку 1.

За результатами обстеження, стан мікроекології піхви в жінок із невиношуванням відрізняється від такого в жінок групи контролю за рахунок зменшення частоти нормального стану біотопу та, відповідно, збільшення частоти патологічного стану. Проведення прегравідарної підготовки (1-ша група) поліпшує характеристику біоценозу та наближає показники до таких у групі контролю.

Вивчення протективних та імунологічних властивостей цервікального слизу інфікованих вагітних жінок показало, що в жінок із невиношуванням вагітності спостерігалось зниження концентрації лізоциму, IgG та IgA і підвищення концентрації sIgA порівняно з такими в контрольній групі (табл. 1).

Таким чином, результати дослідження цервікального слизу вагітних жінок із невиношуванням вказали на зміни деяких показників місцевого імунітету. Найбільш значущі відмінності відмічались між показниками групи вагітних без прегравідарної підготовки порівняно з такими в групі контролю.

Найбільш суттєвими патологічними зрушеннями параметрів місцевого імунітету, які характеризують протективні та імунологічні властивості цервікального слизу вагітних

жінок із невиношуванням, на нашу думку, є зменшення вмісту sIgA та лізоциму. Саме ці фактори є основними, що забезпечують протиінфекційний захист слизових оболонок, зокрема шийки матки. Збільшення концентрації sIgA у цервікальному слизу в жінок із невиношуванням відображає напруження місцевого протиінфекційного імунітету. На нашу думку, інфекційний чинник може як ініціювати передчасне переривання вагітності, так і включитись у процес після початку формування зазначеного ускладнення гестаційного процесу за рахунок інших чинників.

Визначення рівня цитокінів у вагінальних виділеннях становить інтерес із точки зору оцінки характеру та інтенсивності місцевого імунної відповіді організму жінки залежно від якісного і кількісного складу біоценозу піхви. Визначено концентрації прозапальних (IL-6, IL-8, TNF- α) і протизапального (IL-10) цитокінів у цервіко-вагінальному змиві. У таблиці 2 наведено дані про кількісний вміст цитокінів у цервіко-вагінальному змиві в обстежених вагітних.

У більшості вагітних із невиношуванням, яким пренатальна підготовка не проводилась, у цервіко-вагінальному змиві спостерігалось достовірне підвищення рівня IL-8 та TNF- α , порівняно з такими в групі контролю, що свідчить про напруження прозапальної ланки імунітету і є ознакою розвитку імунопатологічного процесу та місцевого запалення. При цьому відмічалась пряма кореляційна залежність між концентрацією IL-8 ($r=0,61$; $p < 0,05$); TNF- α ($r=0,58$; $p < 0,05$) та IL-1 β ($r=0,46$; $p < 0,05$) у цервіко-вагінальному змиві і запальними зрушеннями місцевого біоценозу. Показ-

ники IL-6 в обстежених жінок практично не відрізнялися.

Унаслідок проведення, за показаннями, протизапального лікування на етапі прегравідарної підготовки відбулися певні зміни в цервіко-вагінальному змиві обстежених жінок. Зокрема, зменшення концентрації представників прозапальної групи цитокінів IL-8 та TNF- α , порівняно з такими в жінок, яким не проводилася санація напередодні вагітності, що свідчить про відсутність напруження місцевого імунітету. При цьому виявлялася зворотна залежність між концентрацією IL-8 ($r_s = -0,57$; $p < 0,05$) та TNF- α ($r = -0,47$; $p < 0,05$) у цервіко-вагінальному змиві і запальними зрушеннями місцевого біоценозу.

Визначення в цервіко-вагінальному змиві протизапального IL-10 показало суттєве зменшення його концентрації при порушенні мікроекології піхви в жінок із невиношуванням ($6,9 \pm 0,4$ пг/мл) відносно такого в жінок групи контролю ($19,5 \pm 2,5$ пг/мл). Кореляційний аналіз виявив зворотну залежність вмісту IL-10 у цервіко-вагінальному змиві від місцевих запальних процесів ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Низький рівень IL-10 у вагітних із дисбіозом може перешкоджати рівновазі між нормальною флорою і умовно-патогенними мікроорганізмами. У жінок після прегравідарної підготовки відмічався вищий рівень цього показника ($15,2 \pm 0,2$ пг/мл).

Лікування вагітних жінок із невиношуванням проводилося комплексно за індивідуально підібраними схемами відповідно до характеру та ступеня вираженості виявлених порушень, а також санацію піхви.

Наслідки вагітності в обстежених жінок у першому триместрі не відрізнялися за частотою репродуктивних втрат, у другому триместрі відбувся один самовільний викидень у жінки

2-ї групи і одні пізні передчасні пологи у жінки цієї ж групи. Перинатальних втрат не було.

Аналіз проведених досліджень дав змогу з'ясувати, що загроза самовільного переривання вагітності в першому триместрі асоційована з підвищеною продукцією інтерлейкінів, які належать до групи прозапальних. Окрім того, ці зміни відбуваються на тлі одночасного збільшення продукції протизапального цитокіну IL-10, що призводить, напевно, до порушення запуску фетопротективних механізмів, які активують імунну систему в напрямку переважного синтезу інтерлейкінів Th-2 типу.

Таким чином, відмічається зрушення дисбалансу продукції цитокінів у бік активзації прозапального пулу, що призводить до виникнення передумов передчасного переривання вагітності.

Висновки

Результати проведеного бактеріологічного обстеження вагітних із невиношуванням підтверджують ефективність проведення санації цервіко-вагінального біотопу на етапі прегравідарної підготовки, що нормалізує мікробіоценоз статевих шляхів та підвищує локальний імунітет у даного контингенту хворих.

Імунологічні характеристики місцевого імунітету у вагітних жінок із невиношуванням відображають напруження місцевого протиінфекційного імунітету при цій патології.

Показники концентрації імуноглобулінів у цервікальному слизу, дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у цервіко-вагінальних змивах жінок змінюються залежно від стану мікробіоценозу піхви та вважаються маркерами розвитку місцевого запального процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. — Санкт-Петербург: ООО «Нева-Люкс», 2001. — С. 364.
2. Передчасні пологи: сучасні підходи щодо їх попередження / І.І. Воробйова, В.Б. Ткаченко, А.А. Живецька-Денисова, С.М. Толкач // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, № 1 (3). — С. 46—49.
3. Состояние иммунной системы во втором триместре беременности у женщин с ее невынашиванием и на фоне ее коррекции / А.В. Усова, Т.М. Соколова, И.М. Поздняков, Н.Б. Кононова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 1. — С. 13—15.
4. Филоненко А.Л. Реферативный анализ проблемы изучения факторов риска невынашивания беременности / А.Л. Филоненко, Т.Г. Бохан // Вестник Томского государственного университета. — 2010. — Вып. № 334. — С. 270—275.
5. Хачатрян Н.А. Аллоимунные механизмы привычного выкидыша / Н.А. Хачатрян, А.В. Кречетова, Н.К. Тетрашвили // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 5. — С. 3—8.

6. Хаютин Л.В. Содержание цитокинов в вагинальном отделяемом у женщин в I триместре беременности и состояние биоценоза влагалища / Л.В. Хаютин, Е.Э. Плотко, Е.С. Ворошилина // *Лабораторная диагностика*. — 2011. — № 3 (81). — С. 50—53.
7. Хронические воспалительные заболевания половых органов у женщин фертильного возраста как причина осложнений в гинекологии и акушерстве / В.В. Подольский, Л.Е. Туманова, В.Л. Дронова [и др.] // *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. — 2011. — Т. 1, № 1. — С. 127—132.
8. Longitudinal Modulation of Immune System Cytokine Profile During Pregnancy / J.M. Denney, E.L. Nelson, P.D. Wadhwa [et al.] // *Cytokine*. — 2011. — № 53 (2). — P. 170—177.

Сведения об авторах:

Воробьева Ирина Ивановна — д.мед.н., руководитель отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Живецкая-Денисова Алла Антоновна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Рудакова Надежда Валериевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Ткаченко Виктория Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Толкач С.М. — отделение научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Наквасюк Т.С. — отделение научных проблем невынашивания беременности патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 28.08.2017 г.

НОВОСТИ

Украинские лаборатории будут работать по международным стандартам

Сегодня МОЗ Украины подписал Меморандум с Американской союзом клинических патологов. Международные партнеры оказывать поддержку украинским специалистам по лабораторной диагностике — помогут улучшить знания и навыки по управлению качеством в лабораториях.

Около 70% всех клинических решений в медицине основаны на результатах лабораторных исследований, а для инфекционных заболеваний этот процент приближается к 100. Поэтому очень важно, чтобы лаборатории по всей стране работали качественно и системно.

«Хочу напомнить, что одной из задач нашей реформы здравоохранения является предотвращение или выявление заболеваний на ранних стадиях, поэтому своевременная и точная лабораторная диагностика является критической поскольку снижает общие затраты на лечение», — сказала и.о. министра здравоохранения доктор Ульяна Супрун.

Мировой опыт доказывает, что оптимизация лабораторных подразделений и внедрения системы управления качеством позволит на 20% улучшить качество работы.

Внедрение системы качества, основанной на международных стандартах, и аккредитация лабораторий позволит уменьшить оперативные расходы лаборатории и количество ложных результатов, улучшить управление лабораториями и качество предоставления медицинских услуг пациенту.

Сейчас по результатам многочисленных международных оценок в 2015–2017 годах система националь-

ных лабораторий соответствует требованиям международных стандартов лишь на 50–60%.

Сегодня в Украине более 5000 медицинских лабораторий — государственных и частных. Из них только 3 лаборатории — 1 частная и 2 государственных — аккредитованные по стандарту ИСО 15189. Начался процесс аккредитации еще 7 лабораторий.

Значительными ограничениями на пути к аккредитации является недостаточный уровень информированности и практических знаний в лабораторных работников и руководителей лабораторий.

Именно обеспечения качества лабораторных услуг является одним из стратегических направлений развития медицинской отрасли. Только так мы успешно внедрить медицинскую реформу и развить действенную систему общественного здоровья.

Лаборатории услуги должны быть эффективными и ориентированными на потребности пациента. Для этого мы должны использовать международный опыт по построению систем управления качеством в лабораториях в условиях ограниченных ресурсов.

Американское общество клинических патологов помогает украинским специалистам по лабораторной диагностике повышать знания и улучшать навыки по управлению качеством в лабораториях. Уверены, что проект «Поддержка укрепления лабораторий в странах с ограниченными ресурсами в рамках Чрезвычайной инициативы Президента США по оказанию помощи в борьбе с ВИЧ / СПИД (PEPFAR)» поможет улучшить лабораторную систему Украины.

<http://www.moz.gov.ua>

Источник: <http://med-expert.com.ua/>