

Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності

Н.Я. Скрипченко, І.І. Воробйова, Т.М. Мазур, В.Б. Ткаченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Під час вагітності виникає унікально новий рівноважний стан між системами специфічного і неспецифічного імунітету матері. Зокрема відбувається запуск цитокінового каскаду, який включає прозапальні та протизапальні фактори впливу. Баланс між цими групами медіаторів визначає характер перебігу і наслідки процесу гестації.

Мета дослідження: визначення співвідношення медіаторів прозапальних та протизапальних реакцій в крові та цервікальному слизі у динаміці гестації у пацієнток з невиношуванням вагітності.

Матеріали та методи. До основної (1-ї) групи увійшли 153 вагітні з невиношуванням. До групи контролю (2-ї) включені 25 відносно здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Визначали концентрацію цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α у крові та їхній вміст у цервікальному слизі.

Результати. Клінічна характеристика обстежених жінок продемонструвала, що наслідки попередніх вагітностей на тлі запальних ускладнень генітального та екстрагенітального генезу створюють умови для тривалої персистенції латентної інфекції у порожнині матки та каналі шийки матки з наступним інфікуванням плідного яйця. Ці зміни зумовлюють розвиток імунного дисбалансу у період гестації з подальшим каскадом порушень гомеостазу, які спричиняють розвиток ускладнень вагітності і перинатальної патології. Отже, наявність клінічних симптомів загрози передчасного переривання вагітності відбувається на тлі збільшення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α та ІЛ-1 β) у сироватці крові. Зменшення концентрації ІЛ-10 у крові жінок з невиношуванням та його вмісту у цервікальному слизі протягом усієї вагітності свідчить про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів у бік прозапальних реакцій і порушення місцевої імунної відповіді.

Заключення. У жінок з невиношуванням вже у I триместрі спостерігається прозапальна активність імунної відповіді на системному та локальному рівнях, що є важливим патогенетичним фактором розвитку переривання вагітності у різні терміни гестації.

Ключові слова: невиношування вагітності, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни.

Незважаючи на стрімкий науково-медичний прогрес, проблема невиношування вагітності не втрачає своєї актуальності, оскільки передчасно переривається кожна десята вагітність. Це зумовлено високою поширеністю абортів, інфекцій, що передаються статевим шляхом, ендокринної патології та ін. [5, 6, 10, 15, 18]. Частота невиношування вагітності у середньому становить від 10 до 35% від загальної кількості вагітностей. Репродуктивні втрати внаслідок невиношування щороку становлять 36–40 тис. ненароджених бажаних дітей. Понад 40% випадків перинатальної патології та смертності пов'язані з передчасними пологами та народженням недоношених дітей з екстремально низькою масою тіла під час народження, смертність яких у 33 рази вища, ніж серед доношених дітей [2, 7, 8, 9, 16, 20].

Під час вагітності виникає унікально новий рівноважний стан між специфічним і неспецифічним імунітетом матері, за якого центральними клітинами імунологічної адаптації вагітної стають лімфоцити та моноцити. Унаслідок функціонального

стану компонентів природного імунітету специфічний імунний профіль може відповідати Th-1 (клітинному, запальному) або Th-2 (гуморальному, протизапальному) шляху відповіді, а співвідношення цих компонентів визначає клінічний перебіг вагітності та її наслідки [19].

Матково-плацентарні тканини жінки мають складну цитокінову активність, а лейкоцитарні та нелейкоцитарні клітини здатні продукувати безліч цитокінів. Їхня присутність відіграє важливу роль у модуляції імунної відповіді і до інфекцій, і під час гестації. Для успішної імплантації необхідно встановлення Th-2-оточення, тоді як Th-1-цитокіни пов'язані з втратою вагітності і безплідністю [1].

Запалення належить до числа найбільш поширених типових патологічних процесів в організмі людини разом з гіпоксією і стресом. Захисна роль запалення незаперечна: без нього залишалися б нерозпізнаними небезпечні місцеві процеси, відбувалася б генералізація інфекцій, що призводять до сепсису та шоку, а за наявності травм не відновлювалися б пошкоджені тканини. Незалежно від властивостей пошкоджувального агента відповідь тканини або органу одностипова, а її інтенсивність визначається як масштабами і місцем первинного пошкодження, так і реактивністю індивіда, співвідношенням процесів вродженого та набутого імунітету [17].

Основні етапи розвитку запальної відповіді знаходяться під контролем прозапальних цитокінів, що продукуються нейтрофільними гранулоцитами, макрофагами, Т-клітинами. Вони необхідні для елімінації патогену з організму шляхом надходження у вогнище інфекції нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, компонентів комплементу та запуску їхньої фагоцитарної та бактерицидної активності. Цитокіни у період гестації відповідають за імплантацію, інвазію трофантобласта, децидуалізацію, розвиток плаценти та імунотолерантність. Захисна роль прозапальних цитокінів проявляється під час їхньої локальної дії у вогнищі запалення. Навпаки, генералізована їх продукція є причиною розвитку пошкоджень на органному і тканинному рівнях. Ця активація є початковою ланкою у патогенезі ураження ендотелію, синтезу антифосфоліпідних антитіл і молекул адгезії з подальшим розвитком тромбофілії та плацентарної недостатності під час вагітності [4, 11].

Підґрунтям системної запальної реакції є запуск цитокінового каскаду, який включає, з одного боку, прозапальні, а з іншого – протизапальні цитокіни. Баланс між цими двома групами медіаторів багато у чому визначає характер перебігу і результат процесу гестації [12].

Цитокіни є низькомолекулярними глікопротеїнами і мають широкий спектр біологічних ефектів. Їх продукують практично всі ядерні клітини організму, але основним джерелом є моноцити, нейтрофільні гранулоцити, Т-хелпери та макрофаги. Постійного запасу цитокінів в організмі не існує. Їхня продукція регулюється дією шкідливого чинника на рівні транскрипції генів. Ефект цитокінів реалізується шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, що зумовлює передачу внутрішньоклітинного сигналу і експресію цілої низки генів [14].

Основними цитокінами є ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α . Вони виконують найважливіші функції у період запуску запального процесу: активують лейкоцити та ендотеліальні

Таблиця 1

Перенесені інфекційні захворювання в обстежених жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Розподілення за захворюваннями					
		Кір	Вітряна віспа	Краснуха	ГРВІ	Ангіна	Пневмонія
1-а	153	48 (32,3)*	33 (22,6)	38 (27,4)*	131 (73,4)*	60 (47,5)*	18 (11,3)
2-а	25	3 (10,0)	5 (16,6)	2 (6,7)	10 (33,3)	3 (10,0)	1 (3,9)

Примітка. * – Достовірність різниці щодо здорових вагітних, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Частота деяких інфекцій в обстежених жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Розподілення за видом інфекції					
		Токсоплазмоз	Простий герпес 1-го та 2-го типів	Цитомегалія	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Мікоплазмоз
1-а	53	93 (75,0)*	108(87,1)*	78 (62,9)*	67 (54,0)	47 (37,9)	33 (26,6)
2-а	25	3 (10,0)	5 (16,7)	3 (10,0)	–	–	–

Примітка. * – Достовірність різниці щодо здорових вагітних, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Дані про гінекологічні захворювання в обстежених жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Розподілення жінок за видом гінекологічної патології						
		Ерозія шийки матки	Хронічний аднексит	Вагініт	Пухлини яєчників	Безплідність	Ендометріоз	Полікістоз яєчників
1-а	153	23 (15,0)	40 (32,3)*	22 (14,4)	5 (4,0)	23 (15,0)	4 (3,2)	7 (5,7)
2-а	25	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (10,0)	–	–	–	–

Примітка. * – Достовірність різниці щодо здорових вагітних, $p < 0,05$.

клітини, збільшують цитотоксичність фагоцитів та адгезивні властивості лейкоцитів. Ці медіатори беруть участь у розвитку запальної та імунної відповіді при багатьох захворюваннях інфекційної та неінфекційної природи. TNF- α сприяє міграції лейкоцитів у зону запалення та їхній дегрануляції, призводить до розвитку тканинних пошкоджень, а також активує індуктори апоптозу (каспази і цистеїнові протеази) [3].

Вважають, що невиношування вагітності значною мірою асоціюється із запальними процесами, клінічний перебіг яких опосередкований співвідношенням цитокінів із запальною та проти-запальною дією. Важливим фактором є визначення цитокінового профілю у жінок з невиношуванням у динаміці вагітності.

Мета дослідження: визначення співвідношення медіаторів прозапальних та протизапальних реакцій у крові та цервікальному слизі у динаміці гестації у пацієнток з невиношуванням вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 178 вагітних, які перебували під спостереженням у клініках ДУ «Інститут ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» протягом 2015–2017 рр. До основної (1-ї) групи увійшли 153 вагітні з невиношуванням. До групи контролю (2-ї) включено 25 відносно здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності і необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, з одними та більше фізіологічними пологами в анамнезі. Усі учасниці дослідження були мешканками України, білої раси.

Концентрацію цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (за допомогою FAC Scan Decton Dickinson, USA та Multiscan Plus, Фінляндія). Вірогідність різниці абсолютних величин ознак встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. За вірогідну визнавали різницю $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено клініко-статистичний аналіз особливостей соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу для визначення предикторів невиношування вагітності. За віком

групи обстежених жінок не мали статистичної розбіжності ($p > 0,05$). Найбільша кількість жінок була у віці 26–30 років (майже третина всіх вагітних).

Жінки із загрозою передчасних пологів частіше хворіли на дитячі інфекційні захворювання, а також такі інфекційні захворювання, як гостра респіраторна вірусна інфекція, ангіна, пневмонія (табл. 1).

У дорослому віці жінки 1-ї групи (невиношування вагітності) частіше хворіли на респіраторні недуги ($p < 0,05$). При цьому рецидивні хронічні тонзиліти діагностували у 57 (37,3%) жінок, 51 (33,3%) з них перенесла тонзилектомію. Тобто вагітність у цих жінок настала на тлі порушеного імунного стану.

Частота виявлення деяких інфекцій у вагітних 1-ї групи була суттєво вищою, ніж у вагітних групи контролю; $p < 0,05$ (табл. 2).

Негативний вплив інфекційного чинника на перебіг вагітності на сьогодні ні в кого не викликає сумніву. За наявності у крові вагітних IgG та IgM до герпесу та цитомегаловірусу приблизно у чверті випадків виникають такі ускладнення, як утробне інфікування, багатоводдя, мимовільне переривання вагітності (у тому числі передчасні пологи), плацентарна недостатність, гіпотрофія плода, мертвонародження [13].

Соматичні захворювання зареєстровані у 80 (52,3%) жінок 1-ї групи (основної):

- вегетосудинна дистонія – у 34 (22,2%),
- хронічний гастрит – у 19 (12,4%),
- хронічний пієлонефрит – у 9 (5,9%),
- жовчнокам'яна хвороба – у 5 (3,3%),
- хронічний холецистит – у 13 (8,5%).

У минулому гінекологічні захворювання перенесли 98 (64,0%) жінок з невиношуванням вагітності. Запальні процеси матки та придатків виявляли у 73 (47,7%), ерозію шийки матки – у 53 (34,6%), вагініт – у 72 (47,0%). Безплідність в анамнезі відзначили 45 (29,4%) жінок 1-ї групи (табл. 3).

Загальна кількість жінок, у яких відбулися мимовільні аборти, – 76 (49,7%). У 34 (22,2%) вагітних було 2 мимовільних переривання вагітності, у 4 (2,6%) – 3 та більше. У 35 (22,9%) жінок вагітність перервалася до 12 тиж гестації, у 38 (5,0%) – з 13 до 22 тиж включно; у 45 (5,99%) жінок від-

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові, М±m (пг/мл)

Цитокіни	Концентрація цитокінів у крові в обстежених вагітних за триместрами					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
IL-6	57,3±17,3	21,1±9,2	83,2±13,6*	13,4±3,0	87,4±19,8*	16,6±1,4
IL-8	168,1±25,0*	33,1±4,4	187,3±33,5*	34,2±13,2	192,9±28,1*	39,3±6,5
IL-10	3,3±0,4 [≠]	8,5±1,3	3,8±0,8 [≠]	11,7±1,4	2,8±0,7 [≠]	9,0±1,8
TNF-α	68,6±23,9	40,1±11,7	92,7±23,2 [≠]	41,7±14,6	155,3±39,1*	28,6±5,3
IL-1β	79,8±13,1*	22,3±7,1	87,4±17,1 [≠]	67,8±12,3	107,4±26,5*	25,0±5,7

Примітки: * – відмінність від показника контрольної групи (p<0,001); [≠] – відмінність від показника контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 5

Концентрація інтерлейкінів у цервікальному слизі у динаміці вагітності в обстежених вагітних, М±m (пг/мл)

Показник	Значення показника вмісту інтерлейкінів у цервікальному слизі за триместрами					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
IL-6	230,3±25,5*	15,2±1,9	257,2±55,2*	30,3±3,8	320,8±47,6*	24,1±5,7
IL-8	1376,6±129,7*	147,4±27,6	1390,4±259,9*	170,9±37,8	1450,9±292,6*	220,2±56,5
IL-10	6,2±2,1 [≠]	25,6±2,9	6,7±1,4 [≠]	12,8±2,5	5,2±1,1 [≠]	11,3±1,9
TNF-α	88,5±11,6 [≠]	23,4±5,9	100,2±31,9*	22,7±5,5	121,7±35,7*	29,5±7,9
IL-1β	48,3±12,0	25,7±8,8	70,1±16,8*	22,8±9,7	77,9±20,9*	24,6±6,7

Примітки: * – відмінність від показника контрольної групи (p<0,001); [≠] – відмінність від показника контрольної групи (p<0,05).

булося мимовільне переривання вагітності як у ранні, так і в більш пізні терміни вагітності.

У 98 (64,0%) жінок основної групи попередні вагітності закінчилися пологами в строк, у 31 (20,3%) – передчасними пологами та у 17 (11,1%) жінок в анамнезі були як передчасні пологи, так і строкові. Ранні передчасні пологи (від 22 до 28 тиж) спостерігалися у 16 (10,5%) жінок, пізні передчасні пологи (від 28 до 36 тиж) – у 32 (20,9%) обстежених.

Ускладнення попередніх вагітностей на тлі запальних захворювань генітального та екстрагенітального генезу могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції, у тому числі у порожнині матки і каналі шийки матки з наступним інфікуванням плідного яйця. Це може спричинити розвиток гормонального дисбалансу, який призводить до виникнення ускладнень перебігу вагітності і перинатальних втрат.

Результати проведених досліджень свідчать про досить високий рівень запальних ускладнень у жінок 1-ї групи та визначають необхідність встановлення часу виникнення надмірної прозапальної відповіді у жінок груп високого ризику невиношування вагітності. Це дасть можливість удосконалити систему профілактики передчасного переривання вагітності у жінок групи високого ризику.

Під час виконання досліджень проведено визначення рівнів прозапальних (IL-6, IL-8, TNF-α та IL-1β) та протизапального (IL-10) цитокінів у сироватці крові і цервікальному слизі жінок груп спостереження у динаміці вагітності за триместрами до 36-го тижня включно.

Результати визначення концентрації цитокінів у сироватці крові в обстежених жінок представлені у табл. 4.

Синтез прозапальних цитокінів на системному рівні може стимулювати вогнище запального процесу як у жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації.

Аналіз концентрації IL-6 у сироватці крові засвідчив, що у I триместрі показники між групами спостереження не відрізняються, але відзначається вірогідне підвищення показника у жінок з невиношуванням протягом II та III триместрів вагітності.

Серед прозапальної групи цитокінів аналогічну динаміку вмісту у сироватці крові відзначено у TNF-α – достовірне збільшення концентрації протягом вагітності, також виключаючи I триместр.

Визначення концентрації IL-8 та IL-1β продемонструвало суттєве збільшення концентрації цих показників у жінок з невиношуванням (1-а група) порівняно з такими в групі контролю. Причому це відбувається протягом усієї вагітності, починаючи з I триместра.

Отже, наявність клінічних симптомів загрози передчасного переривання вагітності відбувається на тлі збільшення концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові. Прозапальний IL-1, зокрема, є центральним медіатором локальних та системних запальних реакцій. Його транскрипцію стимулюють ліпосахариди клітинної стінки бактерій, компоненти комплементу та інші цитокіни. На ранніх термінах вагітності певна концентрація IL-1 є необхідною умовою нормальної імплантації, оскільки забезпечує адгезивні властивості трофобласта. Проте після завершення процесу імплантації у фізіологічних умовах відбувається зниження концентрації IL-1, що й підтверджено під час дослідження у вагітних контрольної групи. Провідним стимулятором надмірного утворення IL-1 є ліпосахариди клітинної стінки, тому хронічний запальний процес будь-якої локалізації може стати причиною такого цитокінового дисбалансу. При цьому головним результатом дії IL-1 є ініціація та посилення синтезу простагландинів та, як наслідок, – розвиток пологової діяльності.

IL-6 також належить до прозапальних цитокінів, які можуть мати трофобластичне походження. Разом зі всіма властивостями прозапальних інтерлейкінів, що включають активацію арахідонового каскаду, регуляцію гемостазу, IL-6 здатний підвищувати експресію рецепторів до окисточину на клітинах міометрія, посилюючи індуковану простагландинами передчасну пологову діяльність. Доведеним фактом є зв'язок між активністю утворення IL-6 та синтезом С-реактивного білка.

Це є важливими патогенетичними моментами розвитку переривання вагітності. Відмінністю IL-6 від IL-1 є час їхнього максимального утворення та піку вмісту. IL-1 належить до ранніх прозапальних цитокінів.

Загальновідомо, що фізіологічному перебігові вагітності притаманна відносна імуносупресія, яка на рівні цитокинового балансу проявляється домінуванням протизапального ІЛ-10. Він бере участь у підготовці ендометрія до імплантації, забезпечує локальну імуносупресію шляхом обмеження активності нормальних кілерів, макрофагів, експресії рецепторів стероїдних гормонів.

Як продемонстрували результати статистичного аналізу отриманих даних, зменшення концентрації у крові протизапального цитокину ІЛ-10 у жінок з невиношуванням (1-а група) майже у 3 рази щодо показників групи контролю (2-а група) протягом усієї вагітності свідчить про зсув балансу про- і протизапальних цитокинів у бік надмірної активності прозапальних реакцій на системному рівні.

Результати визначення рівня цитокинів у цервікальному слизі в обстежених жінок представлені у табл. 5.

Визначення вмісту цитокинів Th-1-типу у цервікальному слизі продемонструвало вірогідне його підвищення у жінок з невиношуванням (1-а група) протягом усієї вагітності, за виключенням ІЛ-1 β у І триместрі гестації. Слід зазначити, що концентрація ІЛ-6 і ІЛ-8 у цервікальному слизі значно перевищує таку у сироватці крові обстежених жінок даної групи спостереження. Це свідчить про більш виражену місцеву прозапальну активність за рахунок процесів, що регулюються ІЛ-6 та ІЛ-8, внаслідок чого відбуваються структурні зміни шийки матки, та підвищену чутливість рецепторів до гормональних впливів.

Отримані результати свідчать, що перебіг вагітності у жінок з невиношуванням відбувається на тлі значного збільшення вмісту прозапальних цитокинів у цервікальному слизі.

Оценка цитокинового статуса женщины с невынашиванием беременности

Н.Я. Скрипченко, И.И. Воробьева, Т.Н. Мазур, В.Б. Ткаченко

При беременности возникает уникально новое равновесное состояние между системами специфического и неспецифического иммунитета матери. В частности, происходит запуск цитокинового каскада, который включает провоспалительные и противовоспалительные факторы влияния. Баланс между этими двумя группами медиаторов определяет характер течения и исход процесса гестации.

Цель исследования: определение роли медиаторов провоспалительных и противовоспалительных реакций в динамике гестации у пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. В основную (1-ю) группу вошли 153 беременные с невынашиванием. В группу контроля (2-ю) включены 25 относительно здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Определяли концентрацию цитокинов ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α в крови и их содержание в цервикальной слизи методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Последствия предыдущих беременностей на фоне воспалительных осложнений генитального и экстрагенитального генеза создают условия для длительной персистенции латентной инфекции, в том числе в полости матки и канале шейки матки с последующим инфицированием плодного яйца, и способствуют развитию иммунного дисбаланса в период гестации, который приводит к возникновению каскада нарушений гомеостаза с развитием осложнений течения беременности и перинатальной патологии. Таким образом, наличие клинических симптомов угрозы преждевременного прерывания беременности происходит на фоне увеличения концентрации провоспалительных цитокинов (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α и ІЛ-1 β) в сыворотке крови. Уменьшение концентрации ІЛ-10 у женщин с невынашиванием относительно таковой у беременных группы контроля в течение всей беременности в крови и его содержания в цервикальной слизи свидетельствует о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительных реакций и нарушении местного иммунного ответа.

Заключение. У женщин с невынашиванием уже в I триместре наблюдается провоспалительная активность иммунного ответа на локальном и системном уровнях, что является важным фактором развития прерывания беременности в разные сроки гестации.

Ключевые слова: невынашивание беременности, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины.

Зменшення концентрації протизапального цитокину ІЛ-10 у жінок з невиношуванням стосовно такого у вагітних групи контролю протягом усієї вагітності свідчить про порушення балансу про- і протизапальних цитокинів у бік прозапальних реакцій на місцевому і загальному рівнях.

ВИСНОВКИ

У жінок з невиношуванням вагітності встановлено достовірне односпрямоване підвищення вмісту прозапальних цитокинів як у сироватці крові, так і у цервікальному слизі в динаміці вагітності. Підвищення продукції цитокинів Th-1-типу свідчить про більш виражену місцеву прозапальну активність за рахунок процесів, що регулюються ІЛ-6 та ІЛ-8.

Оцінювання результатів дослідження ІЛ-10 (цитокину Th-2-типу) виявило зниження його вмісту у жінок з невиношуванням як у сироватці крові, так і в слизі каналу шийки матки. Зменшення концентрації протизапального цитокину ІЛ-10 у жінок з невиношуванням майже у 3 рази щодо показників групи контролю протягом усієї вагітності свідчить про зсув балансу про- і протизапальних цитокинів у бік прозапальних реакцій.

Порушення імунного профілю жінок з невиношуванням вагітності призводить до збільшення продукції простагландинів та їхнього впливу на біометрії – з одного боку, а з другого – спричиняють збій у роботі рецепторів до гормонів із розвитком структурних змін шийки матки.

Ураховуючи отримані результати, профілактика переривання вагітності у жінок з невиношуванням повинна починатися з ранніх термінів гестації.

Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage

N. Skrypchenko, I. Vorobyova, T. Mazur, V. Tkachenko

During pregnancy, a unique new equilibrium state appears between the systems of the specific and nonspecific mothers immunity. Besides, the cytokine cascade is launched, which includes proinflammatory and anti-inflammatory factors of influence. The balance between these two groups of mediators determines the nature of the course and outcome of the gestation process.

The objective: to determine the role of mediators of pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions of gestation intercourse in patients with miscarriage.

Materials and methods. The main group (the first group) was made up of 153 pregnant women with miscarriage. The control group (the second group) consisted of 25 relatively healthy women with a physiological course of pregnancy and a complicated obstetric and gynecological anamnesis, with one and more physiological births in anamnesis. The concentration of cytokines ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α in the blood and their content in cervical mucus by solid-phase immune-enzyme analysis was determined.

Results. Consequences of previous pregnancies having a background of inflammatory complications of genital and extragenital genesis create conditions for long-term persistence of latent infection, including in the uterine cavity and cervical canal, followed by infection of the fetus, and contribute to the development of immune imbalance during gestation, which leads to a cascade of homeostasis disorders with the development of complications of the pregnancy intercourse and perinatal pathology. Thus, the presence of clinical symptoms of the threat of premature abortion occurs in the context of an increase in the concentration of proinflammatory cytokines (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α and ІЛ-1 β) in serum. Reducing the concentration of ІЛ-10 in non-pregnant women, relative to such in control group, throughout the entire pregnancy in the blood and its content in cervical mucus indicates a violation of the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the direction of pro-inflammatory reactions and violation of the local immune response.

Conclusions. In women with a loss in the first trimester there is a pro-inflammatory activity of the immune response, which is an important pathogenetic factor in the development of abortion in different gestational periods.

Key words: miscarriage, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

Сведения об авторах

Скрипченко Наталия Яковлевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com
ORCID 0000-0003-2849-8499

Воробьева Ирина Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: doctor.irina.v@gmail.com
ORCID 0000-0002-6836-5845

Мазур Тарас Николаевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: tarasmazur1978@gmail.com

Ткаченко Виктория Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: mdviktoriitkachenko@gmail.com
ORCID 0000-0001-6622-9324

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ганковская О.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 300 с.
2. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2017. – № 5/1. – С. 35.
3. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. – СПб.: «Наука», 2006. – 261 с.
4. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Калущий П.В., Карпов П.А., Чурносоев М.И., Попов В.Н. Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 19–26.
5. Alijotas-Reig J., Llurba E., Gris J.M. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*. 214; 35:241–248. PubMed Cross Ref Google Scholar.
6. Ashton S., Whitley G., Dash P. et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions // *ArteriosclerThomb Vase Biol*, 2005, 1: 102-108. PubMed Cross Ref Google Scholar.
7. Azizieh F.Y., Raghupathy R.G. Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. *Med PrincPract*. 2015; 24:165–170. Pub Med Cross Ref Google Scholar.
8. Brogin-Moreli J., CirinoRuocco A.M., Vernini J.M., Rudge M.V., Calderon I.M. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2012; 23:72-74. Google Scholar.
9. Cetrone M., Parisi G., Tricarico D., Pierri C.L., Bossis F., Punzi G., De Grassi A. Molecular modeling of antibodies for the treatment of TNF α -related immunological diseases. *Pharmacol Res Perspect*. 2016; 4:e00197. doi: 10.1002/prp2.197 Pub Med Pub Med Central Cross Ref Google Scholar.
10. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. *Am J ReoprodImmuno*. 2015; 73:487–500. Cross Ref Google Scholar.
11. Choi S.J., Jung S.H., Eom M., Han K.H., Chung I.B., Kim S.K. Immunohistochemical distribution of toll-like receptor 4 in preterm human fetal membrane // *J Obstet Gynaecol Res.* - 2012. – №38(7). – P. 108-112.
12. Grimstad F., Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss // *J Assist Reprod Genet.* – 2016. – № 33 (7):833-847.
13. Moço N.P., Martin L.F., Pereira A.C., Poletti J., Peraçoli J.C., Coelho K.I., da Silva M.G. Gene expression and protein localization of TLR-1, -2, -4 and -6 in amniochorion membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – № 171 (1). – P. 12–17.
14. Mor G., Kwon J. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – № 213 (4). – S. 131.
15. Moreli J.B., Corrêa-Silva S., Damasceno D.C., Sinzato Y.K., Lorenzon-Ojea A.R., Borbely A.U. Changes in the TNF-alpha/IL-10 ratio in hyperglycemia-associated pregnancies. *Diabetes Res ClinPract*. 2015; 107:362–369. PubMed Cross Ref Google Scholar
16. Yuan J., Li J., Huang S.Y., Sun X. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *J ReprodImmuno*. 2015; 110:81–88. PubMed CrossRef Google Scholar
17. Schatz F., Kayisli U.A., Vatandaslar E., Ocak N. Toll-like receptor 4 expression in decidual cells and interstitial trophoblasts across human pregnancy // *Am J Repr Immun.* – 2012. – Vol. 68. – P. 146–153.
18. Skorpen C.G., Hoelzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R., Elefant E., Chambers C. et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:795–810. Cross Ref Google Scholar
19. Subramaniam A., Abramovici A., Andrews W.W., Tita A.T. Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2012. – P. 157–159.
20. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S., El-Toukhy T., Ahuja S., Taranisi M. Degree of THF- α /IL-10 cytokine elevation correlates with IVF success rates in women undergoing treatment with adalimumab (Humira) and IMG. *Am J ReprodImmuno*. 2011; 65:610–618. Pub Med Cross Ref Google Scholar.

Статья поступила в редакцию 30.05.2019