

УДК 616.092.1:616-098.3: 618.4: 618.2

© Ж. А. Эльжорукаева, В. А. Линде, 2012.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИММУННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМАМИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ж. А. Эльжорукаева, В. А. Линде

ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России (директор – профессор В. А. Линде), г. Ростов-на-Дону.

RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNE AND ENDOCRINE SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF MISCARRIAGE

J. A. Elzhorukaeva, V. A. Linde

SUMMARY

Miscarriage pregnancy in XXI century remain actual problem of the modern obstetrics. Study of the new methods of therapy and research the predictors of miscarriage pregnancy, will let decrease the reproductive losts.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ІМУННОЮ ТА ЕНДОКРИННОЮ СИСТЕМАМИ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Ж. А. Ельжорукаєва, В. А. Лінде

РЕЗЮМЕ

Невиношування вагітності і в 21 столітті залишається актуальною проблемою сучасного акушерства. Пошук доклінічних маркерів невиношування вагітності, розробка нових методів терапії дозволить знизити репродуктивні втрати.

Ключевые слова: патогенез, невынашивание, беременность, факторы роста.

Охрана здоровья матери и ребенка является важной составляющей частью здравоохранения, имеющей первостепенное значение для формирования здорового поколения с самого раннего периода жизни [1]. Реализация этой задачи возможна лишь при создании оптимальных условий для сохранения здоровья женщины, решения вопросов рациональной тактики ведения беременности и родов, а также профилактики репродуктивных потерь [2].

Среди важнейших проблем практического акушерства, одно из первых мест занимает привычное невынашивание беременности, составляющее 20,0% среди всех случаев беременности (15,0% – самопроизвольные выкидыши и 5,0% – преждевременные роды) [3].

Подробный анализ данных литературы показал, что причины невынашивания беременности многообразны [4].

Привычное невынашивание беременности рассматривается, как универсальный и интегрированный ответ на воздействие не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно [5]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в развитии плода главная роль принадлежит нормальной функции фетоплацентарного комплекса, основным регулирующим звеном которого является

плацента. Синтезируя и выделяя огромное количество биологически активных веществ белковой и стероидной структуры, в том числе и факторов роста, плацента способствует «выживанию» чужеродного плода в организме матери [6].

Система факторов роста, включает полипептидные ростовые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество факторов роста, действующих на клетки мишени [7]. Действием факторов роста определяются специфические изменения количественного состава субпопуляции лейкоцитов, обуславливающих адекватную, материнскую иммуносупрессию и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта [8]. Для реализации действия факторов роста, как и других соединений, необходимо связывание их со специфическими рецепторами, которые чаще всего представлены растворимыми и трансмембранными изомерами, которые влияют на процессы в эндометрии, в частности на ангиогенез.

Среди факторов невынашивания от 30,0 до 78,2% приходится на эндокринные нарушения у матери. Эндокринная патология, независимо от генеза, в конечном счете, реализуется за счет структурно-функциональной недостаточности желтого тела яичника. При этом возникает состояние гипопро-

гестеронемии, которое обуславливает незавершенную гравидарную трансформацию эндометрия [9]. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) осуществляет защиту эндометрия от отторжения эмбриона, стимулирует выработку асимметричных антител [10]. Авторы считают одним из возможных этиологических факторов самопроизвольного прерывания и осложненного течения беременности аутосенсibilизацию к прогестерону.

Исключительная важность вышеуказанных клеточных биорегуляторов в процессе беременности и отсутствие достаточных знаний об их роли в формировании акушерской патологии определили цель настоящего исследования: изучить динамику продукции и рецепции ангиогенных факторов роста, а также определить взаимосвязь с прогестероном.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основу материала для исследования составили итоги обследования 150 женщин, алгоритм обследования которых включал в себя использование всех современных методов оценки функционального состояния плода и матери в I триместре. Пациентки были разделены на две клинические группы. 1 группу составили 75 пациенток с угрозой прерывания беременности, во 2 группу были включены 75 женщин с физиологическим течением беременности.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая в сроке гестации 8-10 недель беременности.

Содержание эпидермального фактора роста (ЭФР), трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) и растворимого рецептора трансформирующего фактора роста- β (Smad-4), прогестерона (Prog) определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с протоколами исследования фирм разработчиков.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирма StatSoft. Inc). Однородность дисперсий определяли с помощью критерия Стюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 1. Как следует из таблицы 1, в сыворотке крови обследованных женщин содержание эпидермального фактора роста, играющего ключевую роль в имплантации, росте и дифференцировке плаценты, при невынашивании беременности выше в 2 раза, чем при физиологической беременности. Аналогичная, хотя и менее выраженная, направленность изменений имеет место и для ТФР- β , концентрация которого в группе с невынашиванием беременности в 1,8 раз выше соответствующих величин при физиологической беременности. Вероятно, нарушение экспрессии ТФР- β на ранних этапах беременности приводит к нарушению процессов гестации и может привести даже к потере беременности.

Известно, что внутриклеточным сигнальным элементом, участвующим в реализации действий ЭФР и особенно ТФР- β , является растворимый рецептор (Smad-4). Как показали наши исследования, уровень растворимого рецептора ТФР- β в сыворотке крови женщин с физиологическим течением беременности ниже в 2,5 раза содержания группы контроля. Установленная динамика содержания факторов роста в сыворотке крови при физиологическом течении и невынашивании беременности свидетельствует об их взаимосвязи при осуществлении регулирующих процессов на стадии эмбриогенеза.

Таблица 1

Содержание факторов роста, их рецепторов и прогестерона при физиологическом течении и невынашивании беременности

Показатель	Невынашивание беременности	Физиологическая беременность	Достоверность
ЭФР, пкг/мл	320,0 \pm 22,3	160,0 \pm 16,1	$p < 0,05$
ТФР- β , пкг/мл	206,0 \pm 16,0	114,0 \pm 6,5	$p < 0,05$
Рецептор ТФР- β , пкг/мл	1,77 \pm 0,12	0,70 \pm 0,03	$p < 0,05$
Prog, моль/л	149 \pm 28	136 \pm 24	-

В отличие от содержания факторов роста, концентрация прогестерона в сыворотке крови пациенток обеих групп достоверно не отличалась. В связи с этим хотелось отметить, что полученные нами данные, совпадают с результатами исследований, проведенных ранее в РНИИАП, о роли гормонов крови фетоплацентарно комплекса при беременности. Как и ранее отмечалось, для

успешного течения беременности имеет значение не абсолютное содержание прогестерона в крови, а его регулирующее действие на биологически активные пептиды при беременности, что подтверждают и результаты корреляционного анализа. Положительная корреляционная связь обнаружена между уровнем ЭФР и Prog ($r=0,6$) и ТФР- β и Prog ($r=0,7$).

Обнаруженные изменения содержания факторов роста при физиологическом течении и невынашивании беременности в ранние сроки свидетельствуют о том, что развитие и становление функциональной системы «мать-плацента-плод» происходит в условиях дисбаланса выработки факторов роста и прогестерона.

Таким образом, необходимо отметить, что продукция факторов роста, изменение их содержания в сыворотке крови регулируется гормоном беременности – прогестероном.

ВЫВОДЫ

1. При невынашивании беременности отмечается патологическая экспрессия факторов роста.

2. Содержание факторов роста и их растворимых рецепторов в сыворотке крови можно использовать как доклинические маркеры невынашивания беременности.

3. Для физиологического течения беременности важную роль играет не абсолютная концентрация прогестерона, а правильная взаимосвязь иммунной и эндокринной систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Беременность и роды высокого риска / В. В. Абрамченко. – М. : МИА, 2004. – 400 с.

2. Доброхотова Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеперинатальном периоде / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Р. И. Озерова // Российский вестник акуш.-гин. – 2006. – № 2. – С. 13–18.

3. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н. Г. Кошелева, О.

Н. Аржанова, Т. А. Плужникова [и др.]. – СПб. : ООО Издательство Н-Л, 2002. – 59 с.

4. Кулаков В. И. Новая концепция специализированной хирургической помощи плоду и новорожденному ребенку с врожденными пороками развития / В. И. Кулаков // *Мать и дитя : материалы VII Российского форума*, 11–14 октября 2005 г., Москва, Россия / РАМН, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – М., 2005. – С. 3–4.

5. Патсаев Т. А. Продукция плацентарного фактора роста и морфологические особенности плацентарного ложа матки у пациенток с преэклампсией / Т. А. Патсаев, Н. М. Мамедалиева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 35–38.

6. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В. М. Сидельникова // *Российский вестник акуш.-гин.* – 2007. – № 2. – С. 62–65.

7. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factor for recurrent miscarriage / C. B. Coulam, R. S. Jeyendran, L. A. Fisher [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 55, № 5. – P. 360–368.

8. Kauma S. W. Cytokines in implantation / S. W. Kauma // *J. Reprod. Fertil.* – 2000. – Vol. 55, Suppl. – P. 31–42.

9. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates / A. Malamitsi-Puchner, T. Bousicou, E. Economou [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2005. – № 5. – P. 293–297.

10. Variable effect of prothrombotic factors on fetomaternal circulation / R. Poka, S. Vad, I. Balogh [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 6. – P. 2180–2181.