

ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова М.В, Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н. Патогенетические основы гормональной гипотрофии эндометрия при ранних самопроизвольных выкидышах // Архив патологии, 2002. – № 2. – С. 28–31.
3. Пальцев М.А., Горбачева Ю.В., Волощук И.Н., Дышева Н.М., Кириллова Е.А., Никифорова О.К. Морфологическая характеристика хориона при спонтанных абортах хромосомной этиологии // Архив патологии. – 2004. – № 6. – С. 11–15.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.

УДК 618.39:615.37

Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина, И.Г. Попова, С.И. Чухина

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРИВЫЧНОГО РАННЕГО ВЫКИДЫША И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ УРОВНЕМ ГЛИКОДЕЛИНА В СПЕРМЕ МУЖА

ФГУ "Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова"

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЦИТОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ ЗВИЧАЙНОГО РАНЬОГО ВИКИДНЯ І ПАТОЛОГІЧНОГО РІВНЯ ГЛІКОДЕЛІНУ В СПЕРМІ ЧОЛОВІКА. Загроза звичайного раннього викидня поєднується зі зниженням рівня регуляторних Т-клітин у периферичній крові жінки і не залежить від рівня глікоделіну в спермі чоловіка. У разі патологічного рівня глікоделіну в спермі чоловіка регуляція імунної відповіді характеризується низьким рівнем TGFβ1 в сироватці крові жінки. Проведення комплексного зберігаючого лікування з включенням імуноцитотерапії жінкам зі звичайним раннім викиднем, сприяє підвищенню рівня регуляторних Т-клітин, зниженню частоти рецидиву загрози переривання вагітності, невиношуванню і недоношуванню, ускладнень при пологах, розвитку перинатальної патології у дитини. Незалежно від проведеної терапії жінкам із загрозою звичайного раннього викидня і патологічним рівнем глікоделіну в спермі чоловіка, характерне зниження сироваткового рівня TGFβ1. Визначення рівня регуляторних Т-клітин у крові жінок із загрозою звичайного викидня у термінах 6-12 тижнів дозволяє прогнозувати ефективність лікування невиношування ранніх термінів.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРИВЫЧНОГО РАННЕГО ВЫКИДЫША И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ УРОВНЕМ ГЛИКОДЕЛИНА В СПЕРМЕ МУЖА. Угроза привычного раннего выкидыша сочетается со снижением уровня регуляторных Т-клеток в периферической крови женщины и не зависит от уровня гликоделина в сперме мужа. В случае патологического уровня гликоделина в сперме мужа регуляция иммунного ответа характеризуется низким уровнем TGFβ1 в сыворотке крови женщины. Проведение комплексного сохраняющего лечения с включением иммуноцитотерапии женщинам с привычным ранним выкидышем, способствует повышению уровня регуляторных Т-клеток, снижению частоты рецидива угрозы прерывания беременности, невынашивания и недонашивания, осложнений в родах, развития перинатальной патологии у ребенка. Независимо от проводимой терапии для женщин с угрозой привычного раннего выкидыша и патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа, характерно снижение сывороточного содержания TGFβ1. Определение уровня регуляторных Т-клеток в крови женщин с угрозой привычного выкидыша в сроки 6-12 недель позволяет прогнозировать эффективность лечения невынашивания ранних сроков.

APPLICATION OF IMMUNOCYTOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF WOMEN WITH EARLY HABITUAL THREATENED MISCARRIAGE AND PATHOLOGICAL LEVEL OF GLYKODELIN IN HUSBAND'S SPERM. The threat of the early habitual miscarriage is accompanied by the decline of the level of peripheral regulatory T-cells and does not depend on the level of glykodelin in the husband's sperm. In the case of pathological level of glykodelin in husband's sperm regulation of the immune response is characterized by the low level of TGFβ1 in the woman blood serum. Conducting of complex treatment including immunocytotherapy in women with habitual early miscarriage, increases the level of regulatory T-cells, reduces the incidence of recurrence of threatened abortion, miscarriage and premature birth, delivery complications, the development of perinatal pathology in the child. Regardless of the therapy in women with habitual early threatened miscarriage and pathological level of glykodelin in husband's sperm the reduction of serum level of TGFβ1 was seen. The assessment of the level of regulatory T-cells in women's blood with threatened miscarriage in 6-12 weeks of gestation allow to predict the effectiveness of treatment of early pregnancy loss.

Ключові слова: звичайне невиношування, загрозливий викидень, імуноцитотерапія.

Ключевые слова: привычное невынашивание, угрожающий выкидыш, иммуноцитотерапия.

Key words: habitual miscarriage, threatening miscarriage, immunocytotherapy.

ВВЕДЕНИЕ. Проблема невынашивания беременности до настоящего времени остается сложной, частота которого составляет 15-20 % от всех желанных беременностей и в 75-80 % происходит в I триместре [1, 2, 3]. Одной из причин нарушения репродукции может стать изменение антигенного состава эякулята (“мужской” фактор), определяющее патологию зачатия [4, 5]. Нарушения иммунных механизмов, обеспечивающих нормальное оплодотворение яйцеклетки, имплантацию, плацентацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности являются также причиной невынашивания [6, 7]. Недостаточная эффективность медикаментозной терапии ведет к первичной плацентарной недостаточности и угрозе прерывания, а в худшем случае – потере беременности [8]. В связи с этим возникает необходимость поиска патогенетически обоснованных и недорогих методов лечения невынашивания беременности.

Цель исследования: обосновать использование иммуноцитотерапии (ИЦТ) в комплексном лечении женщин с угрозой привычного невынашивания беременности ранних сроков с учетом содержания гликоделина в эякуляте мужа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 115 женщин с угрозой привычного невынашивания беременности ранних сроков и гликоделина в сперме мужа методом иммуноферментного анализа, содержания Treg (CD4+CD25+ и CD4+CD152+ клеток) методом проточной цитофлуориметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Пациентки основной группы рандомизированным методом в зависимости от проводимой терапии были разделены на сопоставимые по своей клинической характеристике группы: первую составили женщины, с угрозой привычного раннего выкидыша, которым дополнительно к медикаментозной терапии проводилась ИЦТ (n=53); вторую – женщины с угрозой привычного раннего выкидыша, которым проводилась общепринятая медикаментозная терапия (n=62). Группу контроля составили 24 женщины с нормально протекающей беременностью. У 57,4 % женщин основной группы выявлены патологические уровни гликоделина в эякуляте мужа (менее 20,5 мкг/мл и более 35,3 % мкг/мл), в остальных женщин содержание гликоделина в сперме мужа было нормальным (от 20,5 до 35,3 мкг/мл).

Применение ИЦТ в комплексном лечении беременных женщин с угрозой ранних спонтанных аборт, по сравнению с медикаментозной терапией, оказалась более эффективной в группе с патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа. При использовании комплексного лечения с применением ИЦТ снижался риск развития рецидива угрозы прерывания беременности. Комплексное лечение женщин с патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа, по сравнению с медикаментозным лечением, приводило к уменьшению ФПН и рождения детей с СЗРП. Использование только медикаментозной терапии не

достаточно восстанавливало кровоснабжение плацентарной ткани, чаще создавались предпосылки развития хронической ПН, гипоксии и ЗВУР.

ИЦТ в комплексном лечении беременных женщин, с угрозой раннего невынашивания и патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа, по сравнению с медикаментозной терапией, способствовала снижению частоты ранних спонтанных аборт, увеличению частоты неосложненных родов через естественные родовые пути.

Частота рождения здоровых и больных детей зависела от содержания гликоделина в сперме мужа и проводимой терапии. Применение ИЦТ в комплексном лечении беременных женщин, с угрозой ранних спонтанных аборт, в подгруппе с патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа, способствовало увеличению числа родившихся здоровых детей до 88,5 % ($p < 0,001$). В подгруппе с патологическим уровнем гликоделина в эякуляте мужа, после комплексного лечения женщин с использованием ИЦТ, по сравнению с медикаментозным лечением, реже рождались дети с синдромом задержки развития, с ХВУГП, реже развивались поражения центральной нервной системы; в т. ч. церебральной ишемией II-III степени, они чаще выписывались из родильного дома в удовлетворительном состоянии.

Использование традиционной терапии позволяло благоприятно завершить беременность с рождением здоровых детей, в подгруппе с патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа, лишь в 18,5 % случаев и в 66,7 % случаев в подгруппе с нормальным содержанием гликоделина ($p < 0,01$). Использование традиционной терапии в подгруппе с патологическим уровнем гликоделина в сперме мужа не приводило к уменьшению ЗВУР, чаще развивались поражения центральной нервной системы, в виде церебральной ишемии II-III степени.

У женщин с угрозой раннего привычного выкидыша уровень регуляторных Т-клеток и активированных лимфоцитов в периферической крови был ниже, чем у женщин с неосложненной беременностью как при отсутствии, так и при ее возникновении во II и III триместрах. Сывороточное содержание TGFβ1 у женщин основной группы приближалось к таковому у женщин контрольной группы в течение всего периода гестации. Однако сывороточное содержание TGFβ1 зависело от характера течения беременности, и было наиболее низким при развитии угрозы прерывания в III триместре. Содержание регуляторных Т-клеток, активированных лимфоцитов у женщин основной группы было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Наиболее низкие значения содержания регуляторных Т-клеток наблюдались у женщин с угрозой привычного невынашивания ранних сроков, чья беременность завершилась самопроизвольным выкидышем. Только в этой группе нами было отмечено снижение в крови уровня Т-хелперов.

У женщин с угрозой привычного раннего выкидыша, которым проводилось наряду с медикаментозным лечением ИЦТ, отмечалась нормализация изначально сниженных показателей содержания регуляторных Т-клеток, включая и популяцию CD4+CD152+ лимфоцитов. При этом изначально сниженный уровень активированных лимфоцитов возрастал, но не достигал контрольных значений. Помимо этого проведение ИЦТ наряду с медикаментозным лечением приводило к повышению уровня Т-хелперов в крови женщин с угрожающим ранним выкидышем. Однако следует отметить, что содержание этих клеток не превышало популяционных нормативных показателей. Медикаментозная терапия с включением ИЦТ у женщин с угрозой привычного раннего выкидыша не оказывала существенного влияния на сывороточный уровень TGFβ1. Однако

сывороточное содержание TGFβ1 после лечения у женщин, которым проводилась комплексная терапия с включением ИЦТ, был выше, чем у женщин, которым проводилась медикаментозная терапия.

ВЫВОДЫ. Выявлена связь Treg с “мужским” фактором невынашивания беременности: при низком уровне гликоделина в сперме мужа у всех женщин уровень Treg был снижен. Использование иммунотерапии у пациенток с угрозой прерывания беременности ранних сроков более эффективно при наличии “мужского” фактора невынашивания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение процессов иммуорегуляции у женщин с ранним привычным выкидышем поможет уточнить механизмы развития невынашивания беременности в целом и разработать новые подходы к лечению этого состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62-64.
2. Тетрашвили Н.К. Клинико-патогенетическое обоснование использования различных методов иммунотерапии при привычном выкидыше // Акушерство и гинекология. – 2008. №5. – С. 7-9.
3. Стрижаков А.Н., Игнатко В.И., Мартиросян Н.Т. Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7. – №1. – С. 5-11.
4. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Пчелкина З.М., Олифиренко Г.А., Татаринов Ю.С. Исследование некоторых иммунологических параметров спермы и слюны при невынашивании беременности в супружеской паре // Иммунология репродукции: Сборник научных трудов Республиканской конференции. - Иваново, 1993. - С.32.
5. Посисеева Л.В., Татаринов Ю.С., Пчелкина З.А., Олифиренко Г.А., Борзова Н.Ю. Способ определе-

ния фертильности мужчин // Патент №2052202 от 10.01.96.

6. Самородинова Л.А., Кормакова Т.Л., Гридинарь И.И., Ромашина В.В. Невынашивание беременности: гормональные и иммунологические аспекты // Недонашивание беременности и недоношенный ребенок. Матер. науч. конф. НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – Петрозаводск, 2002. – С. 96-97.

7. Сотникова Н.Ю. Иммунные аспекты беременности // Russian Journal of Immunology. – V.9. – Supplement 2. – 2005. Республиканская научно-практическая конференция Иммунология репродукции. Иваново, 2005. – С. 79-84.

Радзинский В.Е., Союнов М.А., Багижева Н.В. Исследование иммунореактивности у женщин при неразвивающейся беременности на ранних сроках / / Материалы 10-й Поволжской научно-практической конференции «Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии». – Саратов, 2005. – С. 194-195.