



А.Ю. Щербаков, Д.Н. Шаповал, В.Ю. Щербаков

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ С СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключові слова: щитоподібна залоза, цукровий діабет, тиреопатії, імунітет.

Ключевые слова: щитовидная железа, сахарный диабет, тиреопатии, иммунитет.

Key words: thyroid, diabetes, thyreopathy, immunity.

Наведено результати дослідження показників імунного статусу у вагітних з поєднаною ендокринною аутоімунною патологією. Доведено необхідність їх визначення з метою зниження акушерських і перинатальних ускладнень.

Представлені результати дослідження показателів імунного статусу у вагітних з поєднаною ендокринною аутоімунною патологією. Доказана цілесобразність їх визначення з метою зниження акушерських і перинатальних ускладнень.

The article deals with the results of the study of the immune status parameters of pregnant women with combined endocrine autoimmune diseases. The expediency of their determination with the aim of reducing the obstetric and perinatal complications is substantiated.

Одной из основных задач современного здравоохранения является снижение заболеваемости и смертности в перинатальном и раннем неонатальном периоде. Среди причин, осложняющих течение беременности, существенное место занимает сочетанная эндокринная аутоиммунная патология [1,2,3]. В настоящее время растет научно-практический интерес к изучению этой патологии. Результаты ряда проведенных исследований указывают на частые сочетания сахарного диабета как I-го, так и II-го типов и аутоиммунных тиреопатий, что послужило основанием для выделения этой сочетанной патологии в отдельную нозологическую форму [4,5,6]. Ряд авторов указывают на высокую частоту аутоиммунных тиреопатий у больных с сахарным диабетом I типа (15–20% случаев) [7,8]. Причиной такого сочетания они считают одновременное поражение аутоиммунных процессов поджелудочной и щитовидной желез, о чем свидетельствует лимфоцитарная инфильтрация желез, присутствие в крови больных органоспецифичных антител к ТПО и ТГ, к островковым клеткам поджелудочной железы. В последние годы установлено, что в основе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы лежит дефицит Т-системы лимфоцитов, нарушение взаимоотношений субпопуляции Т-лимфоцитов и напряженность В-системы иммунитета.

Одиночные исследования функции щитовидной железы во время беременности у женщин, при сочетании сахарного диабета I типа и тиреопатий, продемонстрировали определенные нарушения, однако полученные данные являются спорными и не дают ответа на роль сочетанной эндокринной патологии в течение беременности, родов и послеродового периода [9,10].

Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что при сочетании сахарного диабета и тиреопатий они взаимно отягощают друг друга, нарастает тяжесть сахарного диабета, а гестационный процесс сопровождается осложнениями, представляющими опасность для здоровья как самой беременной, так и внутриутробного плода [11].

Течение СД и тиреопатий во время беременности имеет существенные особенности, поскольку на текущий процесс основного заболевания наслаивается глубокая гормональная и метаболическая перестройка, изменение иммунной системы и системы гемостаза, возникающая в организме женщины в связи с началом функционирования единой системы «мать-плацента-плод».

Сведений о влиянии сочетанной эндокринной аутоиммунной патологии на течение беременности и родов недостаточно, что не дает полного представления о влиянии такого сочетания на развитие многочисленных и тяжелых осложнений беременности, нарушений состояния плода и новорожденного. В связи с этим, не вызывает сомнений целесообразность углубленных исследований, направленных на выяснение влияния сочетанной эндокринной аутоиммунной патологии на течение беременности и родов, разработки рациональной тактики ведения беременности и родов у женщин с этой патологией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Снижение перинатальных осложнений у беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией путем разработки рациональной тактики ведения беременности и родов на основе изучения показателей иммунного статуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 107 беременных с эндокринной аутоиммунной патологией: I группа – 35 беременных с сахарным диабетом I типа, II группа – 32 беременных с тиреопатиями, III группа – 40 беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией (сахарный диабет I типа и тиреопатии). Контрольную группу составили 30 здоровых беременных. Верификация диагноза проводилась совместно с эндокринологом. Беременным проведено общепринятое акушерское и клиническое обследование согласно действующего приказа МОЗ Украины №503.

Основные популяции и субпопуляции лимфоцитов Т- и В-системы иммунитета исследованы с использованием



моноклональные антител (МАТ) к структуре мембран СД3, СД4, СД8, СД16, СД22 производства ЗАО «Сорбент-сервис» (г. Москва). Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G (г/л) в периферической крови исследовали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини и соавт. (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, усл. ед. опт. плотности) определяли в сыворотке крови по Н.А. Константиновой (1985), титр С3-компонента комплемента (усл. ед. опт. плотности) по методу А.С. Резникова, 1967. Аутоиммунные лимфоцитотоксические антитела (АЛА, %) определяли при помощи лимфоцитотоксического теста Ivaskova et al. (1968), модифицированного Л.В. Антипенской и соавт. (1988). Для статистической обработки использовалась программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении данной работы количественные характеристики показателей иммунного статуса беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией, в частности с СД I типа и тиреопатиями, сопоставляли с показателями при нормально протекающей беременности (табл. 1).

Из данных табл. 1 видно, что у беременных с тиреопатиями количество лейкоцитов было снижено, по сравнению с контролем. В группе беременных с СД I типа количество лейкоцитов соответствовало показателю контрольной группы. При сочетанной эндокринной патологии он был несколько выше контрольной группы. Достоверной разницы в процентном содержании лимфоцитов у беременных всех групп в сравнении с контрольной группой не отмечено.

При оценке субпопуляционного состава Т-клеток обращает на себя внимание ряд моментов. Уровень СД3+ клеток (общего количества Т-лимфоцитов) снижался до

54,12±1,85% у беременных III группы, до 48,07±1,38 % у беременных II группы, при СД I типа он также был ниже показателя контрольной группы (49,45±1,59 % – в I группе и 58,8±1,8% в контроле). Выявлено повышение абсолютных и относительных показателей Т-хелперов (СД4+) во II и III группах и снижение в I группе в сравнении с контролем (III группа – 29,85±1,63%, II – 34,75±1,35%, I группа – 27,95±1,47%, в контроле – 28,26±1,80). Но при этом выявлена четкая тенденция изменения в сторону снижения концентрации Т-супрессоров (СД8+-клеток). Следует отметить, что если во II и III группах отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение содержания СД8+-клеток в сравнении с контролем (24,48±1,42% в III группе, 21,66±1,27% во II группе и 27,4±1,8% в IV группе), то в группе с СД I типа абсолютные и относительные показатели соответствовали показателям контрольной группы. Прогрессирующее уменьшение субпопуляции Т-супрессоров (СД8+-клеток), выявленное в группах беременных с СД I типа и тиреопатиями, а также при сочетанной эндокринной аутоиммунной патологии, свидетельствует об увеличении аутоагрессии и повышении изосенсибилизации [12,13]. За счет снижения содержания Т-супрессоров произошло достоверное увеличение ИРИ, особенно выраженное во II группе – 1,63%.

В исследовании наблюдали значительное повышение активности ЕКК, особенно во II и III группах по сравнению с таковой при физиологическом течении гестации (12,54±1,17% во III группе, 14,08±1,28% – во II группе и 9,48±1,06% – в контроле, соответственно, $p<0,05$).

Важной ролью ЕКК (СД16+-клеток) является регуляция деятельности В-лимфоцитов (СД22+-клетки), что в наших исследованиях выражено в увеличении активности послед-

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у беременных основной и контрольной групп

Показатели	Группы обследованных			
	Беременные с СД I типа (I группа) (n=35)	Беременные с тиреопатиями (II группа) (n=32)	Беременные с СД I типа и тиреопатиями (III группа) (n=40)	Здоровые беременные (IV группа) (n=30)
Лейкоциты $\times 10^9$	7,10±0,08	6,48±0,06	7,20±0,07	7,03±0,03
Лимфоциты $\times 10^9$ %	1,98±0,09 24,51±1,07	2,08±0,08 28,42±1,07	1,8 ±0,03 26,40±1,09	1,89±0,06 25,54±1,09
Популяции и субпопуляции лимфоцитов				
СД3+ $\times 10^9$ %	1,04±0,19 49,45±1,59*	0,48±0,07 48,07±1,38*	0,72±0,09 54,12±1,85*	1,4±0,07 58,8±1,8
СД4+ $\times 10^9$ %	0,48±0,06 27,95±1,47	0,78±0,03 34,75±1,35*	0,69±0,07 29,85±1,63*	0,6±0,05 28,26±1,80
СД8+ $\times 10^9$ %	0,49±0,06 26,14±1,36	0,28±0,08 21,66±1,27*	0,35±0,03 24,48±1,42*	0,49±0,06 27,4±1,8
СД16+ $\times 10^9$ %	0,19±0,03 10,72±1,06	0,28±0,06 14,08±1,28*	0,23±0,03 12,54±1,17*	0,19±0,05 9,48±1,06
СД22+ $\times 10^9$ %	0,18±0,07 10,07±0,73	0,24±0,06 12,98±1,05*	0,18±0,02 11,77±0,97*	0,16±0,04 8,43±0,76
О-клетки %	29,85±1,08	25,03±1,023	24,76±0,96	23,9±1,240
ИРИ	1,06	1,63	1,27	1,02
Т/В %	4,10±0,25	3,09±0,35	3,69±0,17	6,7±0,26

Примечание: * – ($p<0,05$) в сравнении со здоровыми беременными.



Состояние гуморального звена иммунитета у обследованных беременных основной и контрольной групп

Показатели	Группы обследованных беременных			
	Беременные с СД I типа (I группа) (n=35)	Беременные с тиреопатиями (II группа) (n=32)	Беременные с СД I типа и тиреопатиями (III группа) (n=40)	Здоровые беременные (n=30)
Аутоиммунные лимфоцитотоксические антитела, %	14,96±1,24*	13,54±1,17*	16,97±1,34*	12,80±1,07
Общие ЦИК, усл.ед. %	108,9±3,07* 100	123,5±2,7* 100	127,6±3,9* 100	93,2±3,1 100
Мелкомолекулярные ЦИК, усл.ед. %	59,8±1,6* 55,9±3,1	66,8±1,7* 55,9±1,0	68,97±2,9* 57,9±2,3	52,9±2,7 54,9±2,8
Крупномолекулярные ЦИК, усл.ед. %	48,7±2,9 45,4±1,5	50,8±3,4* 48,95±2,4	52,9±2,8* 52,3±2,9	46,6±1,8 48,2±0,5
Константа, §	1,2	1,3	1,2	1,2±0,07
C3-компонент комплемента	28,01±0,9	33,9±0,19	26,47±0,9	45,9±0,06
IgA, г/л	1,98±0,06	2,15±0,19*	2,85±0,12*	1,75±0,07
IgM, г/л	1,24±0,18	1,42±0,13*	1,57±0,18*	1,18±0,38
IgG, г/л	11,08±0,89*	12,56±0,24*	10,21±0,56*	13,49±0,65
ИГИ (G/M) г/л	9,4±0,26	8,8±0,15	6,4±0,11	10,97±0,31

Примечание: * – (p<0,05) в сравнении со здоровыми беременными.

них у всех женщин с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией (11,77±0,97% в III группе; 12,98±1,05% – во II группе; 10,07±0,73% в I группе и 8,43±0,76% – в контроле, соответственно) [14].

Полученные данные свидетельствуют, что изменения иммунного статуса беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией неоднородны. Изучение взаимосвязи между параметрами иммунитета позволило выявить признаки иммунного дисбаланса, ранней иммунодепрессии у беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией.

Состояние гуморального звена иммунитета у беременных основной и контрольной групп представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, концентрация IgA достоверно увеличивалась у беременных II группы до 2,15±0,19 г/л и у беременных III – до 2,85±0,12 г/л, в сравнении с контролем – 1,75±0,07 г/л (p<0,05). В I группе у беременных с СД I типа показатель концентрации IgA почти соответствовал показателю контрольной группы (1,98±0,06 г/л и 1,75±0,07 г/л).

Нарастание концентрации IgM в сравнении с содержанием при физиологической беременности происходит во всех основных группах. У беременных III группы данный показатель составил 1,57±0,18 г/л, тогда как у беременных II группы он был 1,42±0,13 г/л, а в I группе – 1,24±0,18 г/л, в контроле – 1,18±0,38 г/л соответственно [15]. Наибольшим колебаниям подвержено содержание IgG, который был снижен у всех обследованных беременных основной группы. Максимальное снижение концентрации IgG отмечено в III группе беременных – 10,21±0,56 г/л.

Таким образом, наиболее информативным показателем при сочетанной эндокринной аутоиммунной патологии служит концентрация IgG и индекс его соотношения с IgM,

основных блокирующих сывороточных факторов.

Снижение концентрации IgG у матери с СД I типа и тиреопатиями, в частности, может быть объяснено процессом образования иммунных комплексов и повышением уровня ЦИК в кровеносном русле. Сопоставляя соотношение IgG и ЦИК у обследованных беременных, выявлено, что повышение ЦИК происходит за счет включения в иммунные комплексы преимущественно IgG [7, 16].

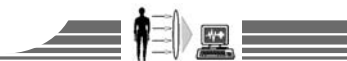
Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что механизм иммунных взаимодействий при беременности, даже физиологически протекающей, достаточно сложный. При эндокринной аутоиммунной патологии выявлена дисфункция иммунной системы и угнетение активности факторов иммунитета, повышение процессов аутоагрессии, что подтверждают следующие показатели: высокая литическая активность ЕКК; увеличение количества аутоиммунных лимфоцитотоксических антител; повышенная концентрация ЦИК; прогрессирующее нарастание уровня IgM в сыворотке крови уже на ранних стадиях беременности.

ВЫВОДЫ

Данные клинико-иммунологического анализа позволили уточнить и дополнить новыми сведениями аутоиммунную концепцию патогенеза сочетанных эндокринных заболеваний.

Выделены информативные показатели, подтверждающие повышение процессов аутоагрессии у беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией.

Установлено, что у беременных с сочетанной эндокринной аутоиммунной патологией в общем профиле иммунных реакций преобладают те, которые базируются на аутоиммунном компоненте.



ЛИТЕРАТУРА

1. *Левит И. Д.* Аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / *И. Д. Левит.* – Челябинск, 1991. – 57 с.
2. *Медведь В. І.* Щитовидна залоза і вагітність (огляд літератури) / *В. І. Медведь, В. О. Данилко* // Журн. АМН. України. – 2004. – Т. 10, №3 – С 518 – 529.
3. *Калинин А. П.* Щитовидная железа и сахарный диабет / *А. П. Калинин, И. В. Давыдова* // Терапевт. арх. – 1995. – №12. – С. 95 – 99.
4. *Літвінова С. В.* Тиреоїдопатії у хворих на цукровий діабет // Всеукр. наук. практик. конф. «Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології»: Зб. тез, Тернопіль. – Укрмедкнига, 2004. – С. 60 – 61.
5. *Варламова Т. М.* Профилактика и лечение тиреоидной патологии во время беременности / *Т. М. Варламова, М. М. Шехтман* // Акуш. и гинекол. – 2002. – №3. – С. 57–58.
6. *Данилко В. О.* Перебіг вагітності, стан плода і тиреоїдний гемостаз у вагітних з цукровим діабетом І типу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» – Київ, 2005. – 21с.
7. *Гаспарян Э. Г.* Влияние наследственной предрасположенности к сахарному диабету на частоту аутоиммунного поражения щитовидной железы / *Э. Г. Гаспарян, С. Нассур, В. Р. Слободской и др.* // Впервые в медицине. – 1995. – №1. – С. 23 – 24.
8. *Камынина Т. С.* Клиникогенетические аспекты сочетания диффузного токсического зоба и сахарного диабета / Информ. Письмо для эндокринологов, терапевтов, хирургов // Мос. Обл. НИИ им. М. Ф. Владимирского. – М.: 1994. – 11с.
9. *Мельниченко Г. А.* Заболевание щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей / *Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов* – М.: Мед. Эксперт, 2003. – 49с.
10. *Балаболкин М. И.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / *М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская* – М.: «Медицина», 2002. – 751с.
11. *Мадянов И. В.* Особенности тиреоидного статуса у больных с СД / *И. В. Мадянов, А. В. Луцин, В. В. Дубов.* // Акушерские проблемы современной эндокринологии. Материалы 4 Всероссийской конфер. Эндокринологов. – Санкт – Петербург. 2001. – 337с.
12. *Злеушко Е. И.* Клиническая иммунология / *Е. И. Злеушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин* – СПб: Питер, 2001. – 557с.
13. *Keleman K.* Early recognition of pregnancy by the maternal immune system / *Keleman K., Paldi A., Tinnerberg H. et al.* // Am. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol.39. – P. 351 – 355.
14. *Duun E. H.* Tyreotoksikose ve debut af diabetes neccitus / *Duun E. H., Nygaard B., Nerup I* // Ugeskr–Laeger. –1998. V. 160, N 29. – P. 4327 – 4330.
15. *Сорокина И. В.* Сахарный диабет I типа у матери и перинатальная эндокринопатия плода / *И. В. Сорокина, В. В. Гаргин* // эндокринолог. – 1999. – Т. 4, №2. – С. 288 – 289.
16. *Bainbringe D.* HLA–G supresses proliferation of CD4+T–lymphocytes / *Bainbringe D., Ellis S., Sarget J.* // J.Reprod. Immunol. – 2000. – Vol.48. – P. 17 – 26.

Сведения об авторах:

Щербаков А.Ю., д. мед. н., профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Шаповал Д.Н., аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Щербаков В.Ю., д. мед. н., профессор каф. акушерства и гинекологии №1 ХМАПО.

Адрес для переписки:

Щербаков Андрей Юрьевич. 61052, г. Харьков, ул. Полтавский шлях, 24 а, кв. 9.

Тел.: (057) 734 91 11.