

ВЛИЯНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА, СВОБОДНОГО ЭСТРИОЛА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

*Н.А. Студнева, Л.Ф. Телешева
ЧелГМА, г. Челябинск*

Нами было обследовано 83 женщины, страдающих бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести, в возрасте 19–34 года, продолжительностью заболевания в среднем $10,3 \pm 0,3$ лет. Им проводилось комплексное обследование с применением общеклинических, иммунологических и функциональных методов исследования, определялся уровень прогестерона и свободного эстриола в различные сроки гестации.

Проведенное исследование показало, что нарушение баланса в системе прогестерон – свободный эстриол является одним из определяющих факторов риска утяжеления течения БА в период беременности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезное заболевание легких, претендующее стать в третьем тысячелетии одним из основных по частоте возникновения после сердечнососудистой патологии [8, 10]. Астма является серьезной проблемой для здравоохранения во многих странах мира, поражает людей всех возрастов, может носить тяжелый характер и подчас приводит к летальному исходу [6]. Глобальному распространению БА способствует развитие цивилизации, накопление токсических продуктов производства и жизнедеятельности человека, возросшая антигенная нагрузка и генетические aberrации, негативные социально-экономические тенденции [13, 18, 16, 22]. Бронхиальная астма дебютирует преимущественно в молодом возрасте, этим объясняется ее высокая частота среди женщин репродуктивного возраста. В России ежегодно рождают 15–60 тыс. женщин, страдающих бронхиальной астмой [9, 20]. Изучение вопроса взаимного влияния беременности и бронхиальной астмы остается актуальным, хотя по названной проблеме опубликовано немало работ. Однако многогранность патогенетических нарушений при БА, определяющих высокую частоту акушерской и перинатальной патологии, обуславливает необходимость выявления новых подходов к обследованию и лечению беременных с БА [7]. Существующие точки зрения на патогенетические механизмы взаимного отягощения физиологического процесса (беременность) и патологического состояния (БА) часто противоречивы, что само по себе требует дополнительного изучения на большом числе наблюдений с применением современных методов исследования [5, 20].

Регуляция иммунологических функций эндокринной системой в настоящее время считается доказанной. Специфические рецепторы к нейромедиаторам, половым стероидным гормонам и

глюкокортикоидам выявлены на Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, полинуклеарных клетках, что обеспечивает тесные взаимодействия иммунной и эндокринной систем [3]. Во время беременности, присутствуя в крови матери в значительно более высоких концентрациях, чем вне беременности, стероидные гормоны индуцируют целый ряд гестационных изменений в иммунной системе [15].

Ряд работ посвящено влиянию изменений уровня прогестерона и свободного эстриола, связанных с гестационным процессом, на иммунную систему беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой, и в целом их влияние на течение заболевания [3, 7, 8, 10, 22]. Доказано позитивное воздействие повышенного уровня прогестерона на течение бронхиальной астмы, который обладает средством к β_2 -рецепторам и, активируя их, оказывает расслабляющее действие на тонус гладких мышц, а также способствует синтезу и секреции простагландина E_2 , который обеспечивает бронходилатирующий эффект, наблюдаемый при физиологически протекающей беременности [4, 12]. Прогестерон обладает иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью [11, 16]. Помимо блокирования Т-клеточного созревания в тимусе, гормон подавляет пролиферацию лимфоцитов, стимулированных митогенами и аллогенными клетками [16]. Прогестерон угнетает также реакции клеточной цитотоксичности, меняет Th1/Th2 баланс: он усиливает формирование Th2-клеток, продуцирующих IL10, и подавляет развитие Th1-лимфоцитов (возможно через IL10, который ингибирует синтез IL12 антигенпрезентирующими клетками) [19]. Таким образом, во время беременности прогестерон выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный ответ, блокирует реакции клеточной цитотоксичности [15].

Противоположное прогестерону действие оказывают эстрогены, которые обладают бронхоконстрикторным и проаллергенным действием. Предполагают, что одним из основных механизмов действия эстрогенов является активация α -рецепторов гладкой мускулатуры [4]. Эстрогены также ингибируют активность холинэстеразы и повышают уровень ацетилхолина, оказывают стимулирующее действие на бокаловидные клетки и вызывают гипертрофию последних, усиливают высвобождение гистамина и других биологически активных веществ из эозинофилов и базофилов, стимулируют синтез и секрецию простагландина $F_2\alpha$ [13], оказывающего бронхоконстрикторное действие, повышают связывающую способность транскортина, являющегося общим транспортным белком и для гидрокортизона, и для прогестерона [2]. Во время беременности увеличивается скорость образования иммунных комплексов [16]. При патологии беременности в тех случаях, когда концентрация эстриола находится выше нормы, ослабление клиренса ЦИК может внести дополнительное отягощение в течение бронхиальной астмы [19].

ническим проявлениям течения заболевания: А – улучшение или стабильное течение (50 случаев), Б – ухудшение (33 случая наблюдений).

В результате проведенного исследования было установлено, что у женщин, страдающих БА и имеющих низкий уровень прогестерона в период гестации, в 2 раза чаще возникало обострение БА, в отличие от беременных с нормальным или повышенным уровнем прогестерона; и, наоборот – у беременных с повышенным или нормальным уровнем прогестерона крови в 7 раз реже имело место обострение заболевания, чем у женщин со сниженным уровнем прогестерона. У беременных с повышенным уровнем свободного эстриола, наоборот, обострение БА возникало в 1,5 раза чаще, чем у беременных с нормальным уровнем свободного эстриола. У беременных с нормальным уровнем свободного эстриола неконтролируемое течение БА фиксировалось в 11 раз реже, чем у женщин с повышенным уровнем свободного эстриола в крови (табл. 1).

При проведении исследования иммунологических показателей у беременных было выявлено,

Таблица 1

Течение БА у беременных при повышенном и пониженном уровнях прогестерона и свободного эстриола

Течение бронхиальной астмы	Уровень прогестерона ниже нормы	Уровень прогестерона в пределах нормы и выше	p	Уровень эстриола в пределах нормы	Уровень эстриола выше нормы	p
Ухудшение	23	10	< 0,0001	13	20	< 0,0001
Улучшение или стабильное течение	6	44		46	4	
Всего	29	54		59	24	

Примечание. В табл. 1–3 достоверное отличие считается значимым при $p < 0,05$. Статистическая значимость различия оценивалась по критерию Манна–Уитни.

Нарушение равновесия эстрогены-прогестерон предрасполагает к развитию аллергических реакций и бронхоспазма в период беременности [13]. Именно снижением содержания прогестерона, резким увеличением продукции эстрогенов объясняется ухудшение течения БА в последнюю декаду перед родами или несколько раньше [14].

Целью нашего исследования было установить влияние прогестерона и свободного эстриола на иммунологические показатели у женщин с бронхиальной астмой в период гестации.

Нами было обследовано 83 женщины, страдающих бронхиальной астмой с легкой и средней степенью тяжести, в возрасте 19–34 года, с продолжительностью заболевания в среднем $10,3 \pm 0,3$ лет. Им проводилось комплексное обследование с применением общеклинических, функциональных методов исследования, определялся уровень прогестерона и свободного эстриола в различные сроки гестации. Было выделено 2 группы беременных женщин, страдающих БА, объединенные по кли-

что в крови у женщин с повышенным уровнем свободного эстриола, в отличие от женщин с нормальным уровнем эстриола, достоверно повышалось количество лейкоцитов и абсолютное количество моноцитов при недостаточной их фагоцитарной активности, способствующих развитию или обострению хронических инфекционных процессов. Наблюдалось увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). При проведении CD-типирования выявлено повышение уровня CD11b, CD56, CD95, что также косвенно свидетельствует о супрессии клеточного иммунитета, которая способствует хронизации инфекционных процессов и воспаления (табл. 2).

При изучении иммунологических показателей у беременных с бронхиальной астмой с повышенным или пониженным уровнем прогестерона, было выявлено: при снижении уровня прогестерона нарастает лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом в лейкоформуле, увеличивается содержание нейтрофилов и моноцитов в периферической крови.

Иммунологические показатели у беременных при повышенном или пониженном уровнях свободного эстриола

Исследуемые показатели, единицы измерения		Уровень эстриола выше нормы, n = 19	Уровень эстриола в пределах нормы и ниже, n = 19	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л		9,38 \pm 0,47	8,06 \pm 0,38	< 0,05
Эозинофилы, %		3,63 \pm 0,76	3,07 \pm 0,47	> 0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %		3,42 \pm 0,62	3,29 \pm 0,51	> 0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %		68,8 \pm 1,6	67,7 \pm 1,3	> 0,05
Моноциты, %		8,25 \pm 0,93	7,24 \pm 0,45	> 0,05
Лимфоциты, %		15,88 \pm 0,92	18,73 \pm 1,03	> 0,05
Относительное содержание нейтрофилов, $\times 10^9$ г/л		72,4 \pm 1,5	71,0 \pm 1,2	> 0,05
Абсолютное содержание моноцитов, $\times 10^9$ г/л		0,81 \pm 0,11	0,58 \pm 0,04	< 0,05
CD3, %		38,8 \pm 3,0	38,8 \pm 1,7	> 0,05
CD4, %		27,4 \pm 2,2	26,9 \pm 1,2	> 0,05
CD8, %		22,3 \pm 2,1	21,2 \pm 0,9	> 0,05
CD4/8, усл. ед.		1,31 \pm 0,07	1,29 \pm 0,04	> 0,05
CD16, %		15,26 \pm 1,04	15,41 \pm 0,82	> 0,05
CD56, %		16,05 \pm 1,97	14,10 \pm 0,65	> 0,05
CD95, %		17,74 \pm 1,78	15,96 \pm 0,98	> 0,05
HLA-DR, %		15,68 \pm 1,46	15,36 \pm 0,80	> 0,05
CD20, %		15,96 \pm 1,50	17,64 \pm 1,41	> 0,05
CD25, %		12,77 \pm 1,20	11,98 \pm 0,75	> 0,05
Фагоцитоз нейтрофилов	Активность, %	46,8 \pm 2,9	48,6 \pm 1,8	> 0,05
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный	Активность, %	28,5 \pm 3,6	23,3 \pm 1,7	> 0,05
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный	Активность, %	36,1 \pm 2,5	39,5 \pm 2,2	> 0,05
Лизосомальная активность нейтрофилов, усл. ед.		243,8 \pm 15,8	261,2 \pm 10,4	> 0,05
ЦИК, усл. ед.		93,6 \pm 8,1	64,4 \pm 4,8	< 0,005
СН50, усл. ед.		59,3 \pm 1,6	58,3 \pm 1,2	> 0,05
ИГ А, г/л		1,53 \pm 0,12	1,70 \pm 0,09	> 0,05
ИГ М, г/л		1,35 \pm 0,09	1,21 \pm 0,05	> 0,05
ИГ G, г/л		9,34 \pm 0,44	9,40 \pm 0,28	> 0,05

Значительно снижается фагоцитарная активность нейтрофилов, увеличивается количество ЦИК, что свидетельствует о нарастании активности воспалительной реакции, что также может внести свой неблагоприятный вклад в течение БА и хронизацию воспалительного процесса. У женщин с повышенным уровнем прогестерона отмечено улучшение течения БА за счет прямого влияния прогестерона на дыхательную систему беременной и супрессорного влияния на систему иммунитета, заключающегося в нормализации лейкоформулы периферической крови, фагоцитарной активности нейтрофилов и, как следствие, снижение уровня ЦИК (табл. 3).

Таким образом, проводимое нами исследование показало, что нарушение баланса в системе прогестерон – свободный эстриол является одним из определяющих факторов риска утяжеления течения БА в период беременности и часто сопро-

вождается клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, выраженным дисбалансом в иммунной системе беременной с БА, приводящим к усугублению воспаления, которое является основой патогенеза бронхиальной астмы. Проведенная своевременная адекватная коррекция гормонального статуса приводит не только к купированию признаков угрозы прерывания беременности, но и к клиническому улучшению течения бронхиальной астмы. На основании литературных данных, полученных результатов проведенного исследования, предложено проведение исследования гормонального статуса женщин, страдающих БА на протяжении всего периода гестации с возможной последующей коррекцией. Адекватный контроль над течением БА при беременности позволяет женщинам выносить настоящую беременность, избежать осложнений и родить здорового ребенка.

Таблица 3

Иммунологические показатели у беременных с повышенным или пониженным уровнями прогестерона

Показатель, единицы измерения	Уровень прогестерона ниже нормы, n = 28	Уровень прогестерона в пределах нормы и выше, n = 51	p	
Лейкоциты, $\times 10^9$ г/л	9,44 ± 0,57	7,92 ± 0,34	< 0,05	
Эозинофилы, %	2,64 ± 0,60	3,57 ± 0,52	> 0,05	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,46 ± 0,85	2,71 ± 0,38	< 0,05	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	68,6 ± 1,5	67,6 ± 1,4	> 0,05	
Моноциты, %	7,86 ± 0,67	7,38 ± 0,55	> 0,05	
Лимфоциты, %	16,43 ± 1,09	18,65 ± 1,05	> 0,05	
Относительное содержание нейтрофилов, $\times 10^9$ г/л	73,1 ± 1,3	70,5 ± 1,3	> 0,05	
Абсолютное содержание моноцитов, $\times 10^9$ г/л	1,08 ± 0,34	0,59 ± 0,05	= 0,067	
CD3, %	38,8 ± 2,4	38,8 ± 1,9	> 0,05	
CD4, %	26,7 ± 1,8	27,2 ± 1,4	> 0,05	
CD8, %	21,8 ± 1,6	21,4 ± 1,1	> 0,05	
CD4/8, усл. ед.	1,29 ± 0,07	1,30 ± 0,05	> 0,05	
CD16, %	14,37 ± 1,00	15,94 ± 0,83	> 0,05	
CD56, %	15,00 ± 1,63	14,52 ± 0,74	> 0,05	
CD95, %	16,07 ± 1,38	16,77 ± 1,14	> 0,05	
HLA-DR, %	13,85 ± 1,05	16,37 ± 0,92	= 0,08	
CD20, %	17,89 ± 2,55	16,65 ± 0,85	> 0,05	
CD25, %	11,50 ± 0,91	12,69 ± 0,86	> 0,05	
Фагоцитоз нейтрофилов	Активность, %	45,0 ± 2,5	49,8 ± 1,9	> 0,05
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный	Активность, %	24,2 ± 3,0	25,2 ± 1,9	> 0,05
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный	Активность, %	37,4 ± 2,6	39,0 ± 2,2	> 0,05
Лизосомальная активность нейтрофилов, усл. ед.	250,1 ± 16,4	252,0 ± 11,3	> 0,05	
ЦИК, усл. ед.	80,4 ± 7,0	69,7 ± 5,6	> 0,05	
СН50, усл. ед.	60,3 ± 1,6	57,7 ± 1,2	> 0,05	
ИГ А, г/л	1,66 ± 0,13	1,64 ± 0,09	> 0,05	
ИГ М, г/л	1,34 ± 0,09	1,20 ± 0,05	> 0,05	
ИГ G, г/л	9,19 ± 0,42	9,48 ± 0,28	> 0,05	

Литература

1. Альфа-фетопротеин / В.А. Черешнев, С.Ю. Родионов, В.А. Черкасов и др. // Екатеринбург: УрО РАН, 2004. – 376 с.

2. Ведение беременности и родов у больных с хроническими заболеваниями легких / И.О. Шугинин, А.А. Ефанов, Н.В. Бирюкова, Н.А. Распопина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 4. – С. 44–47.

3. Гадиева, Ф.Г. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста / Ф.Г. Гадиева // Акушерство и гинекология. – 2001. – №1. – С. 11–13.

4. Кагарлицкая, В.А. Особенности течения и терапия бронхиальной астмы при нарушениях гормональной функции яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Кагарлицкая. – Л., 1991. – 15 с.

5. Купаев, В.И. Состояние системы цитокинов у беременных женщин, страдающих бронхиаль-

ной астмой / В.И. Купаев, А.В. Жестков // Иммунология. – 2003. – Т. 24. – С. 286–288.

6. Либман, О.Л. Лечение обострений бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами / О.Л. Либман, А.Г. Чучалин, И.О. Шугинин // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 84–87.

7. Особенности интерфероногенеза у беременных с бронхиальной астмой / А.А. Ефанов, Т.Г. Тареева, И.О. Шугинин и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 5. – С. 9–11.

8. Особенности функции внешнего дыхания у беременных с бронхиальной астмой / Л.С. Логутова, Н.В. Бирюкова, И.О. Шугинин и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 5. – С. 63–66.

9. Приходько, О.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы / О.Б. Приходько, Ю.С. Ландышев, Е.Б. Романцова // Пульмонология. – 2005. – №1. – С. 73–76.

10. Прямова, Ю.В. Бронхиальная астма и беременность / Ю.В. Прямова // Пульмонология. – 2002. – №1. – С. 109–116.
11. Телешева, Л.Ф. Иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта женщины: дис. ... д-ра мед. наук / Л.Ф. Телешева. – Челябинск, 2000. – 324 с.
12. Фассахов, Р.С. Особенности лечения бронхиальной астмы у беременных / Р.С. Фассахов // Акушер. – 2005. – №1. – С. 11–17.
13. Федосеев, Б.Г. Иммунология: учебник / Б.Г. Федосеев, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2002. – 432 с.
14. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Триада – X, 1999. – С. 202–219.
15. Шмагель, К.В. Иммунитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев / М.: Медицинская книга, 2003. – 224 с.
16. Atopy and asthma: Genetic variants of IL-4 and IL-5 signaling / T. Schirakawa, K. Deichmann, K. Izuwara et al. // Immunol. Today. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 60–64.
17. Dhabhar, F.S. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity / F.S. Dhabhar, B.S. McEwen // J. Immunol. – 1996. – Vol. 156. – P. 2608–2615.
18. Leung, D.Y. Molecular basis of allergic diseases / D.Y. Leung // Mol. Genet. Metab. – 1999. – Vol. 63, № 3. – P. 157–167.
19. Miyaura, H. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids / H. Miyaura, M. Iwata // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168. – P. 1087–1094.
20. Schatz, M. Spirometry is related perinatal outcome in pregnant women with asthma / M. Schatz, M.P. Dombrowski // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, № 1. – P. 120–126.
21. Stamilio, D. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe pre-eclampsia? / D. Stamilio, H.M. Sehdev, M.A. Morgan // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 589–594.
22. Tittanen, P. Fine particulate air pollution, resuspended road dust and respiratory health among symptomatic children / P. Tittanen, K.L. Timonen, J. Ruuskanen // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 13. – P. 266–273.

Поступила в редакцию 28 ноября 2009 г.