

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Э.Е.Назаретян, Л.А.Овсепян, С.А.Пашинян, А.М.Завгородняя,
З.М.Симонян, Л.Е.Атаян, Н.Б.Ерицян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра внутренних болезней N1/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, беременность, иммунитет, гормональный статус, общий адаптационный синдром

Из всех клинических проявлений периодической болезни (ПБ) особый интерес представляет феномен ремиссии пароксизмов ПБ на фоне беременности и их возобновление после разрешения или лактации. В мировой литературе отсутствует научнообоснованная трактовка данного вопроса.

Целью настоящей работы явилось изучение гормонального статуса у беременных женщин с ПБ, сопоставление его с иммунными нарушениями и установление патогенетической значимости выявленных изменений.

Нами проводилось обследование 109 женщин, страдающих ПБ, по специально разработанной схеме, включающей изучение эндокринного анамнеза. При этом особое внимание обращалось на взаимосвязь между течением ПБ и репродуктивной функцией организма больных женщин, подробно выяснялся характер предыдущих беременностей. В результате проведенных обследований у 101 женщины (96.6 %) с ПБ выявлена ремиссия пароксизмов ПБ на фоне беременности, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между развитием ПБ и гормональным статусом организма. Последний наряду с параметрами Т-клеточного иммунитета был исследован у 28 беременных, страдающих ПБ, 115 женщин, больных ПБ, и 20 практически здоровых лиц.

Исследования показали, что на фоне беременности у больных ПБ женщин по сравнению с небеременными, страдающими ПБ, отмечается нормализация показателей глюкокортикоидной функции коры надпочечников — 11-оксикортикостерона (11-ОКС), адренокортикотропной функции гипофиза (АКТГ) и Т-клеточной системы иммунитета (таблица).

Содержание 11-ОКС, АКТГ и Т-лимфоцитов у больных ПБ женщины, беременных с ПБ и практически здоровых лиц

Группа обследованных	11- ОКС (нмоль/л)	АКТГ (нг/л)	Т-лимфоциты	
			Т-хелперы	Т-супрессоры
Больные ПБ n=115	360±7.4	25.5±1.0	32.3±1.23	9.32±0.24
Беременные с ПБ n=28	530±18.4	38.6±2.6	40.1±1.2	18.1±1.0
Контроль n=20	490±25.0	35.0±1.8	41.5±1.79	15.7±0.39

Улучшение общего состояния больных ПБ во время беременности наблюдается также при ряде других аутоиммунных заболеваний (коллагенозы, ревматоидный артрит, болезнь Аддисона, бронхиальная астма) и аллергических состояний [4,12,15,16]. Существует мнение, что в основе данного явления лежит активация функции гипофиза при беременности с усиленной выработкой АКТГ и хорионического гонадотропина (ХГТ), а также с перестройкой иммунной системы организма беременных. Вилочковая железа плода является структурно и функционально зрелым органом [4,9,10,28,30].

В организме беременной женщины биосинтез стероидных гормонов и иммунный контроль осуществляются в единой иммуноэндокринной системе мать – плацента – плод [2–4,6,10,17,19]. Фетоплацентарный комплекс проявляет мощную эндокринную потенцию и постепенно утверждает контроль над матерью. К концу фетальной жизни наблюдается гипертрофия коры надпочечников, секреция кортизола возрастает в 3 раза, что может быть связано также с самостоятельным синтезом плацентой АКТГ. Основными продуктами секреции фетоплацентарной системы являются стероидные, лактоотропный и соматотропный гормоны. Главными гормонами плаценты являются ХГТ, хорионический тиреотропин, хорионический соматотропин, пролактин-плацентарный лактоген, а также эстрогены и прогестерон. Пролактин, ХГТ, глюкокортикоиды как иммуносупрессирующие агенты приводят к временной инволюции вилочковой железы матери, особенно ее кортикальной части (что бывает при стрессовых ситуациях), при этом мозговой слой не нарушается. В иммуногормональных отношениях между матерью и плодом плацента играет барьерную, защитную роль. Именно на “территории” плаценты реализуется эффективная локальная супрессия, предохраняющая плод от иммуногормональной атаки матери при помощи своих супрессорных факторов [4,28,34]. Итак, в организме беременной женщины формируется особая интегральная гормональная система. Эта эндогенная гормональная экспансия у беременных женщин регулируется физиологическим путем, а именно: а) эстрогенами и прогестероном, обладающими антиглю-

кортикоидным эффектом, б) усиленной метаболической утилизацией гормонов (тканевой гиперметаболизм), в) повышением связанной (резервной, неактивной) фракции кортизола — транскортина в противовес другим стрессовым ситуациям, когда активизируется свободноциркулирующая часть кортизола [4,19].

Повышение уровня прогестерона при беременности приводит к изменению активности фермента цитохром Р-450, что обуславливает усиление микросомального окисления, увеличение времени жизни кортикостероидов, изменение липидной системы мембран и подавление ПОЛ. Все это в совокупности ведет к увеличению адаптационных возможностей организма.

При беременности изменяются также гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Отмечается угнетение функции полинуклеаров, снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, относительная В-лимфоцитопения, перестройка лимфоидных органов, изменение цитокинового фона [4,6,12]. Все эти процессы лежат в основе патогенеза ПБ [1,8,11,23,24,31,33].

Перестройка лимфоидного аппарата при беременности связана с мобилизацией супрессорных клеток, стимуляторы которых продуцируются в плаценте. Эти клетки играют пусковую роль в становлении специфического супрессорного иммунитета. Доказано, что иммуносупрессорное действие плацентарных экстрактов связано с присутствием в них комплексов гонадотропных иммуносупрессорных гормонов — прогестерона, эстрогенов, ХГТ, плацентарного лактогена, продуктов матери и плаценты: кортикостероидов, трофобластических антигенов, плацентарного IgG, супрессорных лимфокинов, трофобластического В-гликопротеина, антигенов HLA-системы, а также производных плода: α -фетопротеина, фактора фетальных лимфоцитов и др. [3,4,29]. В ворсинах плаценты обнаруживаются рецепторы к фрагментам комплемента (C_1 , C_3 , C_4 , C_9). Плацента задерживает ревматоидный фактор своими Fc-рецепторами и комплекс IgG с антигеном. Т. С. Wegmann [34] констатировал наличие А-, В-, С-антигенов HLA-системы на клетках плаценты. Появление у женщин антител к HLA-антигенам не оказывает вредного влияния на плод, так как они не попадают в гемоциркуляцию плода вследствие фиксирования на HLA-антигенах плаценты и дальнейшего внутриклеточного переваривания.

При беременности изменяются отношения между Т-хелперами и Т-супрессорами в пользу последних. Лимфоциты беременных продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ-2), разнообразные специфические лимфокины и незначительное количество интерферона.

В последние годы появились работы [12,21,26], указывающие на участие интерлейкина-1 (ИЛ-1) в патогенезе ряда ревматических заболеваний и в патогенезе ПБ, в частности [23,24,31–33]. Весьма чувствительным признаком реакции организма на продукцию ИЛ-1 являются нейтрофилез, активация синтеза антител, нарушение гемокоагуляции,

синтез острофазовых белков (СРБ, фибриноген, C_3 компонент комплемента, сывороточный амилоидный белок А и др.), активация синтеза простагландинов, синтез ИЛ-2, лихорадка, что имеет место и при ПБ.

Специфическими клеточными мишенями для ИЛ-1 являются поперечно-полосатая мускулатура, клетки синовиальной оболочки и костной ткани. ИЛ-1 влияет на иммунокомпетентные клетки полости суставов, стимулируя продукцию иммуноглобулинов и ревматоидного фактора. Последнее, в свою очередь, индуцирует продукцию ИЛ-1 мононуклеарными клетками (порочный круг). Показано, что ИЛ-1 увеличивает выделение простагландина E_2 в переднем гипоталамусе, чем и определяется его лихорадочный эффект [12, 21]. Возможно также прямое влияние ИЛ-1 на центр терморегуляции гипоталамуса. В исследованиях H. Besedowsky [22] показано, что введение ИЛ-1 вызывает увеличение концентрации АКТГ и глюкокортикоидов. Зарегистрировано повышение ИЛ-1 при стрессовых реакциях [25]. Kunkel S. и соавт. [27] показали существование обратной регуляции синтеза ИЛ-1 циклооксигеназными метаболитами арахидоновой кислоты.

При анализе механизмов регуляции продукции ИЛ-1 интерес представляет тот факт, что ингибитором этого цитокина является так называемый уромедулин с молекулярной массой 65 000, который обнаружен в моче беременных женщин. Уромедулин связывается с ИЛ-1 с высокой авидентностью и блокирует способность последнего активировать лимфоциты *in vitro*. Предполагают, что уромедулин является иммунорегуляторной формой рецептора для ИЛ-1 и что универсальными естественными неспецифическими ингибиторами продукции ИЛ-1 являются глюкокортикоиды и простагландины (ПГ E). В то же время ИЛ-1 является индуктором собственных естественных ингибиторов (глюкокортикоидов и простагландинов). Наряду с этим описаны и другие селективные ингибиторы активности ИЛ-1 (белок с молекулярной массой 200 000, который обнаружен в моче больных с лихорадкой).

Надо отметить, что во время беременности изменяется и гистаминовый обмен, имеющий определенное значение в патогенезе ПБ. Так, плацентарные экстракты содержат высокие концентрации гистаминазы [20]. Только в плазме беременных может быть выявлена гистаминаза в измеряемом количестве. Активность последней в крови беременных, больных астмой, которая исчезает к концу беременности, также повышена. У аллергических лиц из-за низкого содержания гистаминазы в крови организм подвергается гистаминовой агрессии [15, 20], что наблюдается и при ПБ [1, 8, 11, 33]. Можно предположить, что активация функции гипофиза и повышение уровня гормонов коры надпочечников на фоне беременности эффективно отражается на состоянии больных вследствие изменения гистаминового обмена из-за повышения активности гистаминазы.

Вышесказанное имеет важное клиническое значение. С этих позиций можно объяснить наличие ремиссии на фоне беременности у больных с ревматическими заболеваниями [12] и ПБ.

Итак, при беременности мобилизуются гормональная и иммунная системы, изменяется обмен веществ, улучшается обмен гистамина, т.е. создается определенная обусловленность, что с позиций стрессологии можно рассматривать как эндогенную антистрессорную ситуацию, благотворно влияющую на патологические процессы и на течение ПБ, в частности. Ремиссия пароксизмов в период беременности находит убедительное объяснение в рамках эндокринной и иммунологической теорий патогенеза ПБ.

Таким образом, можно считать, что беременность представляет собой уникальную модель эустресса, исследование которой приближает нас к раскрытию патогенеза ПБ и создает предпосылки для разработки новых методов лечения и профилактики этой патологии.

Поступила 12.02.99

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՀԳԻՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Է.Ե.Նազարեթյան, Լ.Ա.Հովսեփյան, Ս.Ա.Փաշինյան,
Ա.Ս.Զավգորոդնյայա, Զ.Ս.Սիմոնյան, Լ.Ե.Աթայան, Ն.Բ.Երիցյան**

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) կլինիկական արտահայտություններից հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում հղիության ժամանակ նոպաների դադարման երևույթը և նրանց վերականգնումը ծննդաբերությունից հետո կամ լակտացիոն շրջանում, որի ուսումնասիրությունը կարևոր է ՊՀ բուժման և նոպաների կանխարգելման նոր մեթոդների մշակման համար: Մեր կողմից առաջին անգամ ՊՀ տառապող հղի կանանց մոտ ուսումնասիրվել են հորմոնալ, իմուն և հյուսվածքային տեղաշարժերը ընդհանուր ադապտացիոն համախտանիշի տեսանկյունից: Հետազոտությունը կատարվել է 115 ՊՀ ունեցող կանանց, 28 ՊՀ տառապող հղի կանանց և 20 առողջ մարդկանց մոտ: Հետազոտման արդյունքները վկայում են հղիության ժամանակ ենթաթոմբ-մակուղեղ-մակերիկամային համակարգի ֆունկցիայի և իմունիտետի T-բջջային օղակի կարգավորման մասին, ինչը, ըստ մեզ, կարևոր դեր է խաղում ՊՀ նոպաների դադարման գործընթացում: Նշված երևույթը ստրեսսաբանական տեսանկյունից կարելի է դիտել որպես հղի կանանց օրգանիզմում էնդոգեն հակաստրեսային վիճակի ստեղծման արդյունք, ինչը բարենպաստ ազդեցություն ունի մի շարք ռևմատիկ հիվանդությունների և հատկապես ՊՀ ընթացքի վրա:

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND PREGNANCY

**E.Ye.Nazaretyan, L.A.Hovsepyan, S.A.Pashinyan, A.M.Zavgorodnyaya,
Z.M.Simonyan, L.Ye.Atayan, N.B.Yeritsyan**

Among the clinical manifestations of familial mediterranean fever (FMF) the phenomenon of remission of FMF attacks in pregnancy (in 96.6%) and their resumption after childbirth or during the lactation is of a particular interest for the development of effective schemes of FMF treatment and prevention of the paroxysms in these periods.

We have recently studied the genetically determined neuroendocrine, immune and tissue shifts in this disease in the framework of general adaptation syndrome (GAS). The hormonal state and parameter of T-cellular immunity

were investigated in 28 pregnant suffering from FMF in comparison with 115 patients with FMF and 20 healthy persons. The results of present investigation revealed normalization of pituitary-adrenocortical function and T-cellular system of immunity in pregnancy, which in our opinion, has an important role in development of remission of FMF attacks during this period. In the framework of GAS this phenomenon may be considered as a result of endogenous antistressory condition occurring in the organism of pregnant and having favourable effect on the course of a number of rheumatic diseases in general and of FMF, particularly.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Акунци К. Б. Репродуктивная система при периодической болезни. Ереван, 1988.
3. Быкова Е. Я., Говалло В. И. В кн.: Иммунология репродукции. София, 1982, с. 229.
4. Говалло В. И. Иммунология репродукции. М., 1987.
5. Голиков П. П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М., 1988.
6. Головистиков И. Н. В кн.: Итоги науки и техники, т.8. Сер. Иммунология. М., 1979, с. 199.
7. Головистиков И. Н., Горлина Н. К. и др. Иммунология. М., 1980, 6, с. 33.
8. Загородняя А. М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф. дис. докт. М., 1990.
9. Иванченко Е. И. Состояние функции коры надпочечников у новорожденных детей в неонатальном периоде развития и его связь с течением беременности у матери. Автореф. дис. докт. М., 1982.
10. Ламене Я., Сталицирайтис Е. Эндокринная железа новорожденного. Вильнюс, 1969.
11. Назаретян Э. Е. Клинико-энзимологические параллели при периодической болезни. Автореф. дис. докт. Л., 1985.
12. Насонов Е. Л. Тер. архив, 1987, 12, с. 112.
13. Овсепян Л. А. Глюкокортикоидная и андрогенная функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф. канд. дис. Ереван, 1990.
14. Панкова Ю. А., Цеватовой И. Я. В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. Под ред. В. В. Меньшикова. М., 1973, с. 66.
15. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания. М., 1984.
16. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. М., 1984.
17. Тоболкин В. А. и др. Вопр. охраны матери, 1981, 1, с. 9.
18. Чернушенко Е. Ф., Когосова П. С. Иммунологические исследования в клинике. Киев, 1978.
19. Шрейбер В. В кн.: Патофизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987, с. 493.
20. Юлес М., Винклер Э. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания. Под ред. Э. Райка. Будапешт, 1966, с. 436.
21. Besedovsky H., Sorkin E. Clin. Exp. Immunol., 1977, 27, p. 1.
22. Besedovsky H., Key A. et al. Science., 1986, 12, p. 657.
23. Clocotici, Flerastrau Y. et al. Rex. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Last., 1987, 9, 4, p. 769.
24. Cook G. Quart J. Med., 1986, 60, 233, p. 819.
25. Flynn A. Lymphokine Res., 1984, 3, p. 1.
26. Hanson D. E., Murphy P. A. et al. J. Immunol., 1983, 130, p. 216.
27. Kunkel S. L., Chensue S. N. J. Immunol., 1986, 36, p. 180.
28. Kloppe A., Dicztalesy E. Fetus and Placenta. Oxford, 1969.
29. Matre R., Tonder O. Scand. J. Immunol., 1984, 19, p. 75.
30. Ong K., Griciu M. J. Allergy and Clin. Immunol., 1978, 61, 3, p. 143.
31. Rozenbaum M., Katz R. et al. J. Rheumatol., 1992, 19, 3, p. 416.
32. Shattner A., Lachmi M. et al. Am. J. Med., 1991, 30, p. 434.
33. Schlesinger M., Rubinow A., Vardy P. Israel J. Med. Sci., 1985, 21, p. 83.
34. Wegmann T. C. J. Reprod. Immunol., 1981, 3, p. 267.