

- [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 28–32.
15. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – P. 1–39.
16. Saikia, U. N. Adhesion molecule expression and ventricular remodeling in chronic heart disease: a cause

- or effect in the disease progression – a pilot study / U. N. Saikia [et al.] // Cardiovasc. Pathology. – 2012. – Vol. 21. – P. 83–88.
17. Smith, C. W. Adhesion molecules and receptors / C. W. Smith // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 375–379.
18. Zito, C. Myocardial deformation and rotational profiles in mitral valve prolapse / C. Zito [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 112. – P. 984–990.

References

1. Belovol A. N., Knyaz'kova I. I. *Prakticheskaya angiologiya. – Practical angiology.* 2013;4:53-65.
2. Bolezni serdca i sudov. Rukovodstvo Evropejskogo obshchestva kardiologov / Edited by A. J. Camm, T. F. Lüscher, P. W. Serruys. M.; 2011. 1480 p.
3. Wilkeshoff U., Kruk I. *Spravochnik po ehkhekardiografii.* M.; 2007. 240 p.
4. Gladkikh N. N. Prolaps mitral'nogo klapana: kliniko-patogeneticheskij analiz s pozicii displazii soedinitel'noj tkani: avtoref. dis. ... d-ra med. Stavropol; 2009. 40 p.
5. Zakirova N. E., Oganov R. G., Zakirova A. N., Plotnikova M. P., Salakhova G. M. *Racional'naya farmakologiya i kardiologiya. – Rational pharmacology and cardiology.* 2008;4:23-27.
6. Zemtsovskiy E. V. *Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdce.* SPb.; 2007. 80 p.
7. Zemtsovskiy E. V., Malev E. G., Reeva S. V. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Rus. J. Cardiol.* 2014;9:54-60.
8. Kapel'ko V. I. *Kardiologiya. – Cardiology.* 2000;9:78-90.
9. Klemenov A. V. *Nedifferencirovannaya displaziya soedinitel'noj tkani: klinicheskie proyavleniya, vozmozhnosti diagnostiki i patogeneticheskogo lecheniya.* M.; 2005. 136 p.
10. Malev E. G., Zemtsovskiy E. V., Omel'chenko M. Yu., Vasina L. V. *Kardiologiya. – Cardiology.* 2012;12:34-39.
11. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie (Rossijskie rekomendacii, I peresmotr). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Rus. J. Cardiol.* 2013;1(1):32.
12. Nechesova T. A., Korobko I. Y., Kuznetsova N. I. *Meditsinskie novosti. – Medical news.* 2008;11:7-13.
13. *Norma v medicinskoj praktike: spravochnoe posobie.* M.; 2008. 144 p.
14. Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Gladkikh L. N., Novikova M. V., Saneeva G. A. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Rus. J. Cardiol.* 2013;1:28-32.
15. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A., Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K. T., Sutton M. S. J., Stewart W. J. *Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
16. Saikia U. N., Kumar R. M., Pandian V. K. G. R. P., Gupta S., Dhaliwal R. S., Talwar K. K. *Cardiovasc. Pathology.* 2012;21:83-88.
17. Smith C. W. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;121:375-379.
18. Zito C., Carerj S., Todaro M. C., Cusmà-Piccione M., Caprino A., Bella G. D., Oreto L., Oreto G., Khandheria B. K. *Am. J. Cardiol.* 2013;112:984-990.

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры; тел.: (8652)295309; e-mail: ngladkikh@mail.ru

© Г. А. Санеева, 2016
УДК 616-007.17-018.2:577.169
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11066>
ISSN – 2073-8137

ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУНИТЕТА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Г. А. Санеева

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

CYTOKINE REGULATION AND AUTOIMMUNITY FEATURES IN PATIENTS WITH JOINT HYPERMOBILITY SYNDROME

Saneeva G. A.

Stavropol State Medical University, Russia

У 146 пациентов с синдромом гипермобильности суставов (СГМС) изучены показатели остеоактивных цитокинов, гормонов костного метаболизма, уровни аутоантител к тиреоидным антигенам и типоспецифическим коллагенам. Отмечена высокая распространенность дефицита витамина D у больных с СГМС по сравнению с контролем, а также нарушение соотношений медиаторов, регулирующих остеогенез и отражающих собственную эндокринную функцию кости. Исследование продемонстрировало повышенную частоту аутоиммунного тиреоидита при СГМС и достоверно более частое носительство антитиреоидных антител и аутоантител к коллагенам I и II типов.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, костное ремоделирование, цитокины, аутоиммунитет, коллаген

The article presents the results of the study of bone cytokines indicators, hormones of bone metabolism and the levels of thyroid autoantibodies and autoantibodies to type-specific collagens in 146 patients with joint hypermobility syndrome (JHS). The prevalence of vitamin D deficiency was significantly higher in patients with JHS compared to the control. The deviations of the bone mediators ratio in patients with JHS were identified. The study has demonstrated the increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with JHS and significantly more frequent existence of antithyroid antibodies and the antibodies to I-II types collagen.

Key words: joint hypermobility syndrome, bone remodeling, cytokines, autoimmunity, collagen

Многообразие и полисистемность клинических проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ), ее распространенность среди молодых пациентов придают проблеме актуальность и медико-социальную значимость. Исследования последних десятилетий позволили уточнить многие патогенетические и фенотипические аспекты, согласовать подходы к диагностике, лечению и профилактике отдельных диспластических синдромов [9, 10]. Наиболее часто в общетерапевтической, ревматологической и ортопедической практике встречается синдром гипермобильности суставов (СГМС), представляющий собой один из клинико-функциональных вариантов ДСТ [5].

Кость и хрящ являются основными разновидностями соединительной ткани, их облигатное вовлечение в процесс дисплазии позволяет рассматривать особенности соединительнотканного ремоделирования на примере СГМС. Процессы костной резорбции и формирования, составляющие цикл ремоделирования, генетически детерминированы и подчинены многокомпонентной нейрогормональной регуляции [5].

Исследование гормональных систем, оказывающих влияние на костно-хрящевое ремоделирование, имеет большое значение при изучении метаболических характеристик нарушения структуры и функции соединительной ткани у пациентов с СГМС. Основными остеоактивными гормонами являются паратиреоидный гормон (ПТГ) и активная форма витамина D – кальцитриол, действие которых направлено на поддержание гомеостаза остеотропных минералов и их резервирование [12]. Однако для непосредственного взаимодействия основных клеток костной ткани – остеокластов и остеобластов в поддержании баланса костного ремоделирования системных гормональных воздействий не требуется. Этот вид взаимодействия осуществляется под влиянием местных клеточных сигналов, цитокинов и электромагнитных потенциалов.

Цитокины, синтезируемые костными клетками, необходимы для нормального коллагенового обмена и минерализации костного вещества, они могут участвовать в регулировании костных морфогенетических процессов через изменение активности остеокластогенеза, костной резорбции и локальной репарации [11].

Изучение уровней и соотношения межклеточных медиаторов представляет интерес в аспекте их влияния на сопряжение фаз костного ремоделирования у пациентов с СГМС. Установление клинического и патогенетического значения взаимосвязи аутокринных медиаторных систем с остеотропной активностью не только расширит представления о процессах диспластических нарушений костной ткани, но и позволит уточнить механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани в целом.

Материал и методы. Показатели остеоактивных цитокинов и основных кальцийрегулирующих гормо-

нов, параметры аутоиммунитета изучены у 146 пациентов (94 мужчин и 52 женщин) с СГМС в возрасте от 18 до 34 года (средний возраст $23,19 \pm 4,01$ года). Гипермобильный синдром диагностировали по шкале P. Beighton согласно действующим критериям [5]. В исследование не включались больные с классифицируемыми наследственными заболеваниями. В контрольную группу были включены 40 человек, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст $22,3 \pm 3,6$ года), без внешних признаков дисплазии соединительной ткани, в том числе гипермобильного синдрома.

Методом иммуноферментного анализа определяли сывороточное содержание интерлейкинов (IL)-1 β , -4, -10, фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ) (ООО «Цитокин», Россия), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), основного фактора роста фибробластов (FGF-b) («Bio-Source», Бельгия). С помощью иммунохимического метода исследовали уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D (25(OH)D), гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы – тиреотропного (ТТГ), свободной фракции тироксина (сТ₄), трийодтиронина (Т₃), а также антитела к тиреоидным антигенам (тиреопероксидазе) – АТ к ТПО.

Содержание аутоантител (ААТ) к коллагенам I, II, III, IV и V типов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов «Имтек» (Россия).

Полученные результаты статистически обработаны. Количественные данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Достоверность межгрупповых различий устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 . Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Выраженность суставной гипермобильности по шкале Beighton в 43,8 % случаев соответствовала 5 баллам, у 20 % обследуемых данный показатель составил 3 балла, у 26,2 % – 4 балла. Значительные степени гипермобильности – 7 и 9 баллов выявлены соответственно у 2,5 и 7,5 % пациентов.

Оценка сывороточных концентраций остеоактивных цитокинов продемонстрировала особенности их соотношений у больных СГМС. Так, показатели остеокластогенных и антиостеокластогенных медиаторов класса интерлейкинов не выявили существенных отклонений от нормы. Сывороточные концентрации IL-1 β , стимулирующего активность остеокластов, а также IL-4 и IL-10, ингибирующих ее, в крови пациентов с СГМС оценивались как практически нормальные. Содержание TGF- β 1 и FGF- β , характеризующих собственную эндокринную функцию кости, превышало контрольные величины. Как известно, цикл костного ремоделирования начинается с фазы резорбции, которая осуществляется остеокластами. Повышение уровня TGF- β , ингибирующего активность остеокластов, может снижать интенсивность костного обнов-

ления у больных СГМС. Кроме того, TGF- β , FGF регулируют функции фибробластов, в том числе усиление продукции ими остеопротегерина, подавляющего дифференцировку клеток-предшественниц в зрелые остеокласты, также способствуя снижению их активности [11].

Показатели TNF- α и концентрация IFN- γ в крови при СГМС регистрировались на более низком, чем у здоровых людей, уровне (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация медиаторов межклеточных взаимодействий, участвующих в костном ремоделировании, у пациентов с СГМС

Исследуемый показатель	Пациенты с СГМС	Здоровые
TNF- α , пг/мл	1,98 \pm 0,19*	4,6 \pm 2,2
IFN- γ , пг/мл	47,7 \pm 40,9	54,33 \pm 27,03
TGF-b1, нг/мл	3,8 \pm 0,5*	0,5 \pm 0,2
FGF-b, пг/мл	38,9 \pm 3,1*	15,6 \pm 2,8

* $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (t-критерий Стьюдента).

При этом в случае TNF- α данная закономерность носила статистически достоверный характер, тогда как для IFN- γ имела место тенденция к более низкому по сравнению со здоровыми показателю. Следует отметить, что TNF- α и IFN- γ участвуют в процессах внепочечного синтеза 1,25(OH) $_2$ D $_3$, стимулируя его выработку кератиноцитами и макрофагами [12]. Снижение уровней медиаторов, потенцирующих переход 25(OH)D из неактивной прогормональной формы в активный кальцитриол, способствует ухудшению функции одного из главных гормональных регуляторов костно-хрящевого ремоделирования.

Оценка сыровороточного уровня самого 25(OH)D также продемонстрировала тенденцию к снижению средних показателей: 23,64 \pm 8,3 нг/мл у пациентов с СГМС по сравнению с 27,07 \pm 6,93 нг/мл в контрольной группе ($p > 0,05$), что при целевом оптимальном уровне 25(OH)D свыше 30 нг/мл не соответствовало критериям адекватного насыщения ни у больных СГМС, ни в контроле [3]. Полученные данные характеризуют широкую распространенность гиповитаминоза D в общей популяции с повышением частоты D-дефицита у лиц с СГМС. Распространенность дефицита D среди пациентов с СГМС оказалась достоверно высокой по сравнению с 4 % в группе контроля ($\chi^2=3,782$, $p=0,048$). Показатели 25(OH)D менее 20 нг/мл (точки разделения D-дефицитного состояния) имели 28,8 % пациентов с СГМС, а выраженный – менее 10 нг/мл дефицит отмечен у 4,1 % больных. Как известно, дефицит витамина D является одной из основных причин персистирующей гипокальциемии [13]. В условиях гиповитаминоза D даже достаточное поступление с пищей не обеспечивает нормального содержания кальция в крови, что отрицательно влияет на остеогенетические процессы и ухудшает качественные и количественные характеристики костной ткани. Роль 25(OH)D и ряда его промежуточных метаболитов в процессах хрящевого ремоделирования при гипермобильном синдроме подтверждена наличием рецепторов к витамину D на хондроцитах [4].

Сочетание распространенности и выраженности гиповитаминоза D с ухудшением его биологических эффектов за счет снижения цитокин-индуцированной конверсии в активную форму актуализирует вопрос оценки обеспеченности витамином D и адекватного восполнения D-дефицита у пациентов с СГМС.

Еще одной особенностью системной гормональной регуляции костного минерального гомеостаза явилось достоверное снижение уровня ПТГ у пациентов с СГМС – 18,4 \pm 4,5 по сравнению с 37,3 \pm 9,4 в группе контроля ($p < 0,05$), однако в обеих группах обследованных значения находились в референсном диапазоне.

В аспекте регуляции процессов ремоделирования соединительной ткани представляло интерес исследование тиреоидного статуса у больных с СГМС. В регуляции ростовых и остеогенетических процессов роль тиреоидных гормонов определяется как перmissive, или разрешающая. Тиреоидные гормоны стимулируют рост клеток и тканей, обеспечивают нормальные процессы роста и созревание скелета [2, 6].

Одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы, как и самой частой эндокринопатией вообще, является хронический аутоиммунный тиреоидит [4, 6]. Распространенность и спектр аутоиммунной тиреоидной патологии при СГМС представлены на рисунке.

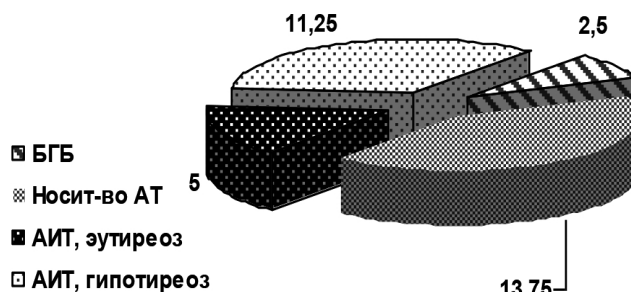


Рис. Распространенность иммунных тиреопатий у пациентов с СГМС (%)

С наибольшей частотой у пациентов с гипермобильным синдромом встречались бессимптомное носительство антител к тиреоидной пероксидазе и гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита. Развернутая клиническая картина тиреоидита Хашимото, включающая наличие манифестного или субклинического гипотиреоза у иммунокомпетентных лиц, наблюдалась в 11,25 % случаев СГМС ($p > 0,05$). Значимость гипотиреоза для ремоделирования соединительной ткани реализуется в утрате ингибирующих влияний тиреоидных гормонов на синтез фибробластами гиалуроновой кислоты, фибронектина и других структур коллагена. Немаловажным в отношении дифференцировки хондроцитов и пролиферации хряща также представляется антагонизм T $_3$ и TGF- β , уровень которого был повышен при СГМС ($p < 0,05$) [4, 14].

У 4 (5 %) больных СГМС наблюдалось сочетание повышенного титра АТ к ТПО и соответствующих ультразвуковых феноменов при сохраненном эутиреоидном статусе, что по существующим клиническим рекомендациям позволило установить диагноз аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции щитовидной железы [6].

В 13,75 % случаев при гипермобильности встречалось бессимптомное носительство АТ к ТПО. Как известно, изолированное повышение титра антитиреоидных антител без нарушения функции железы и соответствующих ультразвуковых или гистологических феноменов встречается в 5–10 % здоровой популяции, особенно среди женщин, и самостоятельного клинического значения не имеет [6]. Вместе с тем носительство антител рассматривается как фактор

риска аутоиммунных и деструктивных тиреопатий и развития стойкого гипотиреоза с целесообразностью динамического контроля функции щитовидной железы, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Суммарно же повышение титра антитиреоидных антител установлено у 24 (30 %) пациентов с СГМС, что превышает данные контрольной группы и популяционные показатели ($p \leq 0,05$).

Распространенность болезни Грейвса – Базедова (БГБ), отмеченной у 2 (2,5 %) пациентов с СГМС, не отличалась от популяционной [6]. Это позволило исключить тиреотоксикоз из числа факторов, приводящих к нарушению костного метаболизма при гипермобильном синдроме.

Таким образом, лица с гипермобильным синдромом имеют повышенный риск развития аутоиммунных тиреопатий и могут рассматриваться в качестве целевой группы для скрининга нарушений функции щитовидной железы.

Определение аутоиммунной реактивности к различным типам основного белка всех разновидностей соединительной ткани – коллагена представляет особый интерес у пациентов с СГМС [1]. Коллагеновые белки не просто выполняют строительную композитную функцию, но являются важными иммунными регуляторами и участвуют в информационно-медиаторных межклеточных и тканевых взаимодействиях [7]. Генетически детерминированные изменения в структуре коллагена обуславливают вовлечение костных и хрящевых элементов в патологический процесс при СГМС (табл. 2).

Оценка сывороточного содержания аутоантител к коллагену показала достоверное повышение иммунореактивности в отношении I и II типов коллагена у

больных СГМС. Подобный аутоиммунный феномен, возможно, объясняется высокой скелетной репрезентативностью коллагена I типа, составляющего более 90 % органического матрикса кости, а также выраженными иммунными свойствами коллагена II типа [8].

Таблица 2

Уровень ААТ к коллагенам плазмы крови у пациентов с СГМС

Группы обследованных	Уровень аутоантител к коллагену, мкг/мл				
	I типа	II типа	III типа	IV типа	V типа
СГМС	6,3±0,2*	4,8±0,1*	7,5±0,5	2,1±0,4	9,4±1,1
Здоровые	3,1±0,3	2,2±0,4	6,3±0,3	2,2±0,2	9,9±0,6

* $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми (t-критерий Стьюдента).

Заключение. Таким образом, у пациентов с СГМС установлены особенности соотношения остеотропных медиаторов, детализирован спектр иммунных тиреопатий. Распространенность дефицита витамина D при СГМС обуславливает целесообразность проведения его скрининга. Полученные данные о дисгармонизации аутокринной цитокиновой и системной гормональной регуляции костно-хрящевого ремоделирования требуют дальнейшего изучения диагностического и прогностического значения в отношении осложнений гипермобильного синдрома. Нарушения аутоиммунной реактогенности к определенным типам коллагена и ассоциированные иммунопатологические состояния расширяют представления о механизмах соединительнотканых нарушений при СГМС.

Литература

1. Асеев, М. В. Болезни и гены предрасположенности. Остеопороз / М. В. Асеев, М. В. Москаленко, В. С. Баранов // Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – СПб. : Изд-во «Н-Л», 2009. – С. 161–191.
2. Белая, Ж. Е. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 48–54.
3. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Ярославль : Литерра, 2015.
4. Муджилова, О. М. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа / О. М. Муджилова, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 2 (11). – С. 35–46.
5. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2–76.
6. Петунина, Н. А. Болезни щитовидной железы : рук. / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.
7. Разумов, В. В. О месте функциональных систем иммунитета и соединительной ткани в общей патологии / В. В. Разумов // Фундамент. исслед. – 2006. – № 1. – С. 36–37.

References

1. Aseev M. V. Bolesni i geny predraspolozhennosti. Osteoporoz (V kn. Genetycheskiy passport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny. pod red. Baranova V. S.). Sankt-Peterburg: «N-L»; 2009. 161-191 p.
2. Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya., Melnichenko G. A. Problemy endokrinologii. – The Problems of Endocrinology. 2006;2(52):48-54.

8. Ягода, А. В. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 30–33.
9. Ягода, А. В. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, Л. Н. Гладких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 45–50.
10. Яковлев, В. М. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца / В. М. Яковлев, А. И. Мартынов, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2014. – 214 с.
11. Hofbauer, L. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone disease / L. Hofbauer, C. Kuhne, V. Viereck // J. Musculoskel. Neuron. Interact. – 2004. – Vol. 4. – P. 268–275.
12. Levine, M.A. Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D / M.A. Levine // Endo Dev. – 2003. – Vol. 6. – P. 14.
13. Sunyecz, J. A. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 827–836.
14. Zhang, J. The mechanism of action of thyroid hormones / J. Zhang, M. A. Lazer // Ann. Rev. Physiol. – 2000. – Vol. 62. – P. 439–466.

3. Dedov I. I., Melnichenko G. A. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endkrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D. Yaroslavl: «Litterra»; 2015.
4. Mudzhikova O. M., Stroeв Yu. I., Churilov L. P. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta – Bulletin of St. Petersburg State University. 2009;2(11):35-46.

5. Natsionalnye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziyami soyedinitelnoy tkani. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):2-76.
6. Petunina N. A., Trukhina L. V. *Bolesni schitovidnoy zhelezy*. Moskva: «GEOTAR-Media»; 2011. 216 p.
7. Rasumov V. V. *Fundamentalnye issledovaniya*. – *Fundamental research*. 2006;1:36-37.
8. Yagoda A. V., Gladkich N. N. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2008;2:30-33.
9. Yagoda A. V., Gladkich N. N., Gladkich L. N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;1(15):45-50.
10. Yakovlev V. M., Martynov A. I., Yagoda A. V. *Kliniko-visualnaya diagnostika klapannyh sindromov i podklapannyh anomalii rasvitiya nasledstvennoy soyedinitelnotkannoy displasii serdca*. Stavropol; 2014. 214 p.
11. Hofbauer L., Kuhne C., Viereck V. J. *Musculoskel. Neurol. Interact.* 2004;4:268-275.
12. Levine M. A. *Endo Dev.* 2003;6:14.
13. Sunyecz J. A. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2008;4(4):827-836.
14. Zhang J., Lazer M. A. *Ann. Rev. Physiol.* 2000;62:439-466.

Сведения об авторе:

Санеева Галина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии; тел.: 89624500540; e-mail: sun-stav@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2016
УДК 618.177:616.14-002-007.17
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11067>
ISSN 2073-8137

СИНДРОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В СОЧЕТАНИИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ КАК ПРИЧИНА ПЕРВИЧНОГО ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Е. А. Коган¹, В. Н. Николенко^{1,3}, А. С. Занозин¹, Т. А. Демур¹, Д. Ю. Колосовский²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Россия

² ООО «Гематологический кабинет доктора Димитрия Колосовского», Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Россия

THE SYNDROME OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN A COMBINATION WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA AS A CAUSE OF PRIMARY FEMALE INFERTILITY

Kogan E. A.¹, Nikolenko V. N.^{1,3}, Zanozin A. S.¹, Demura T. A.¹, Kolosovsky D. Yu.²

¹ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Russia

² Hematology office of Dr. Demetrios Kolosovsky, Moscow, Russia

³ Moscow State University named after M. V. Lomonosov, Russia

Изучены морфологические и иммунофенотипические особенности эндометрия у пациенток с первичным бесплодием на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) и наследственных тромбофилий (НТ). Исследование выполнено на пайпель-биоптатах эндометрия, взятых в «окно имплантации» от 81 пациентки с клиническим диагнозом нДСТ (13 женщин), с НТ (40), с сочетанием нДСТ и НТ (19) и группы контроля – здоровых суррогатных матерей (9). Проводилось морфологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование парафиновых срезов биоптатов эндометрия. Иммуногистохимические реакции осуществлялись с первичными антителами к ER, PgR, LIF, PAI-1, VEGF, Collagen I, Collagen III, fibronectin, laminin, MMP-2, MMP-9. В группах нДСТ, НТ, нДСТ+НТ выявлены признаки снижения рецептивности эндометрия в виде уменьшения процента зрелых пиноподий, замедления созревания эндометрия, снижения экспрессии маркера рецептивности LIF и отклонения стромального прогестерон-эстрогенового индекса от нормы. В строме эндометрия выявлялись очаги склероза с накоплением коллагена III типа. Синдромы нДСТ и НТ и их сочетание являются нередко сочетанной патологией и факторами риска развития бесплодия у женщин. При синдроме нДСТ замедляются процессы ремоделирования соединительной ткани, что приводит к усилению процессов склероза эндометриальной стромы, снижению рецептивности эндометрия и бесплодию. Наиболее выраженные изменения морфологических и иммунофенотипических характеристик развиваются при нДСТ+НТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, наследственные тромбофилии, женское бесплодие