

2. Либман Е. С., Шахова Е. В. Слепота и инвалидность по зрению в населении России // VII съезд офтальмологов России. Тез. док. — М., 2005. — С. 76—79.

3. Либман Е. С., Шахова Е. В., Чумаева Е. А. и др. Инвалидность вследствие глаукомы в России // Всероссийская н.-п. конф. Глаукома: проблемы и решения. — М., 2004. — С. 430—432.

4. Патент РФ №2212866

5. Krieglstein G. K. Blindness caused by glaucoma // Ophthalmologe. — 1993. — Vol. 90. — P. 554—556.

6. Mutlukan E., Damato B. E., Jay J. L. // Br. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 77 (6). — P. 332—338.

7. Perez T. M., Beneyto P., Fernandez-Vila P. C. // Ann. Ophthalm. Glaucoma. — 1997. — Vol. 29. — № 4. — P. 249—257.

8. Quigley H. A. // Br. J. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 80. — P. 389—393.

9. Smith S. D., Katz J., Quigley H. A. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1996. — Vol. 37. — P. 1419—1428.

10. Takada M., Araie M., Suzuki N., Yamagami J. // Nippon. Ganka. Gakkai. Zasshi. — 1993. — Vol. 97, № 11. — P. 1320—1324.

11. Yamada N., Chen P.P., Mills R.P. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117. — P. 1479—1484.

Контактная информация

Гущин Александр Владимирович — докторант кафедры философии, биоэтики и права, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: avgu@inbox.ru

УДК 616.151.5:618.2+616.151.5:618.39

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ

Л. Н. Питуримова, Б. Ю. Гумилевский, Е. А. Загороднева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом КЛД ФУВ*

Исследование основано на определении сывороточного уровня цитокинов у женщин с физиологическим течением беременности и с синдромом потери плода в анамнезе; проведен сравнительный анализ с содержанием цитокинов у соматически здоровых женщин контрольной группы.

Ключевые слова: цитокины, синдром потери плода.

CYTOKINE LEVEL IN PERIPHERAL BLOOD OF PREGNANT WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME IN PAST HISTORY

L. N. Pitirimova, B. Y. Gumilevskiy, E. A. Zagorodneva

The study is based on determining serum levels of cytokines in women with physiological pregnancy and fetal loss syndrome in past history; a comparative analysis of the cytokine content in somatically healthy controls was performed.

Key words: cytokines, fetal loss syndrome.

Проблема невынашивания беременности в настоящее время является не только медицинской, но и социальной, что связано со снижением естественного прироста населения. Таким образом, возникает необходимость поиска новых путей к изучению и решению проблемы синдрома потери плода. Особое значение имеют прогнозирование и доклиническая диагностика нарушений развития беременности, а усилия, направленные на ее сохранение и полноценное течение, должны прилагаться еще до ее наступления [4, 5, 6].

Несмотря на мультифакторную природу невынашивания беременности, одними из первостепенных причин являются иммунные механизмы, которые в свою очередь активируют клеточные и биохимические реакции, запускающие каскад патофизиологических процессов, приводящих к отторжению плода [1, 8].

В последние годы внимание исследователей привлекает роль естественных Т-регуляторных клеток в индукции толерантности к аллоантигенам плода, которые в свою очередь позволяют расценивать их в качестве основных претендентов на роль клеток, контролирующих баланс в системе «мать-плод», а также предположить их участие в патогенезе невынашивания беременности [7, 9]. Однако сообщения об этом в доступной литературе практически отсутствуют. В этом аспекте представляет интерес изучение функции Th1 и Th2 в плане оценки местного цитокинового статуса, баланса и синтеза цитокинов периферической крови [2, 3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Количественное определение сывороточного уровня провоспалительных и противовоспалительных

цитокинов в периферической крови беременных женщин с физиологической беременностью и с синдромом потери плода в анамнезе во втором триместре беременности, а также сравнение полученных данных с популяционными.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 192 пациентки, наблюдающихся в МУЗ «Женская консультация № 5» и МУЗ «Женская консультация № 6» г. Волгограда. Все обследуемые были разделены на три группы. Первую группу составили 39 женщин с физиологическим течением беременности, вторую — 64 беременных с синдромом потери плода в анамнезе. Группы были репрезентативны по возрасту ($29 \pm 4,05$) лет и сроку гестации ($18 \pm 3,2$) недель. Контрольную группу составили 89 небеременных соматически здоровых женщин без репродуктивных потерь в анамнезе [средний возраст ($27,8 \pm 5,06$) лет]. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Материалом для исследования послужила периферическая кровь пациенток, полученная при плановом посещении врача без проведения дополнительных манипуляций. Цитокины определялись с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург): «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-17A», «ИФА-IL-10», «ИФА-IL-1v», «ИФА-IFN-gamma», «ИФА-TNF-alpha» на фотометре иммуноферментном планшетном «Эфос» 9305 (ОАО «Московский завод Сапфир», Москва). В наборах использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрация интерлейкинов в определяемых образцах рассчитывалась на основании калибровочной кривой, построенной по полученным значениям калибровочных проб.

Статистические расчеты производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft, Inc. (США). Значимость различий при сравнении групп оценивалась непараметрическим U-критерием Манна-Уитни, достоверность различия частот встречаемости оценивали с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания провоспалительных (ИЛ-1v, ИЛ-6, ИЛ-17a, IFN γ , TNF β) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4) в сыворотке крови обследуемых групп женщин показал значимое увеличение количества TNF β [($18,7 \pm 4,2$) пг/мл, $p \leq 0,05$] и ИЛ-17a ($4,3 \pm 1,0$) пг/мл во второй группе беременных с синдромом потери плода в анамнезе по сравнению с первой группой женщин с физиологическим течением беременности [($7,4 \pm 1,0$) и ($1,2 \pm 0,2$) пг/мл соответственно]. Отмечено, что в контрольной группе небеременных соматически здоровых женщин уровень ИЛ-17a практически не отличался от

такового в первой группе обследуемых ($1,3 \pm 0,1$) пг/мл), в то время как средние значения показателя TNF β были ниже в 1,5 и 4 раза у беременных первой и второй групп [($4,73 \pm 0,5$) против ($7,4 \pm 1,0$) и ($18,7 \pm 4,2$) пг/мл соответственно, $p \leq 0,05$]. В работе установлено, что среднее содержание IFN γ в сыворотке крови достигает своего максимума у обследуемых первой группы с физиологической гестации [($7,1 \pm 1,4$) пг/мл, $p \leq 0,05$] со снижением уровня интерферона во второй и контрольной группах [($4,2 \pm 1,0$) и ($2,2 \pm 1,4$) пг/мл соответственно] (табл.).

Периферический уровень цитокинов у обследуемых групп женщин, $M \pm m$, пг/мл

Показатель	Группы обследуемых		
	контрольная группа	группа 1 (женщины с физиологическим течением беременности)	группа 2 (беременные женщины с синдромом потери плода в анамнезе)
ИЛ-10	$2,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,1$	$6,5 \pm 1,4^*$
ИЛ-1v	$7,4 \pm 0,8$	$8,0 \pm 1,0$	$5,9 \pm 0,9$
ИЛ-6	$5,0 \pm 1,5$	$4,3 \pm 1,1$	$6,4 \pm 1,6$
ИЛ-17a	$1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$4,3 \pm 1,0^*$
ИЛ-4	$2,2 \pm 0,6$	$7,4 \pm 1,7^*$	$6,9 \pm 1,7^*$
IFN γ	$2,2 \pm 1,4$	$7,1 \pm 1,4^*$	$4,2 \pm 1,0$
TNF β	$4,7 \pm 0,5$	$7,4 \pm 1,0$	$18,7 \pm 4,2^*$

* $p \leq 0,05$, сравнение с контрольной группой по U-критерию Манна-Уитни.

Согласно литературным данным, определенный уровень TNF β необходим для нормального развития беременности, так как ограничивает процессы синтеза ДНК клетками трофобласта, которые экспрессируют рецепторы для TNF β . Однако избыточная продукция TNF β приводит к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии беременности. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока и нарушение метаболической, трофической, гормональной функции плаценты. ИЛ-17a стимулирует выработку ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ, TNF β , простагландина E2 клетками эпителия, эндотелия и фибробластами, проявляет выраженную провоспалительную активность. Следовательно, повышенный уровень ИЛ-17a свидетельствует о наличии воспалительного компонента в сыворотке крови беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе.

Для анализа баланса периферического уровня цитокинов оценивалось содержание противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-4. При этом наблюдалось статистически значимое увеличение содержания ИЛ-10 [($6,5 \pm 1,4$) пг/мл, $p \leq 0,05$] и ИЛ-4 [($6,9 \pm 1,7$) пг/мл, $p \leq 0,05$] в группе женщин с синдромом потери плода в анамнезе по отношению к контрольной группе [в среднем ($2,2 \pm 0,5$) пг/мл]. Обращает на себя внимание, что у женщин с физиологическим течением беременности наблюдались более вы-

сокие значения уровня ИЛ-4 ($7,4 \pm 1,7$) пг/мл по сравнению с таковыми показателями во второй группе обследуемых ($6,9 \pm 1,7$) пг/мл.

Сравнительные данные уровня цитокинов в группах обследуемых женщин показали (рис.), что при физиологической беременности наиболее высокие показатели выявлены у ИЛ-1в ($8,0 \pm 1,0$) и ИЛ-4 ($7,4 \pm 1,7$) пг/мл, при синдроме потери плода — ИЛ-10 ($6,5 \pm 1,4$), ИЛ-6 ($6,4 \pm 1,6$), ИЛ-17а ($4,3 \pm 1,0$) и TNFб ($18,7 \pm 4,2$) пг/мл, у небеременных соматически здоровых женщин — достоверно высоких показателей цитокинов не выявлено.

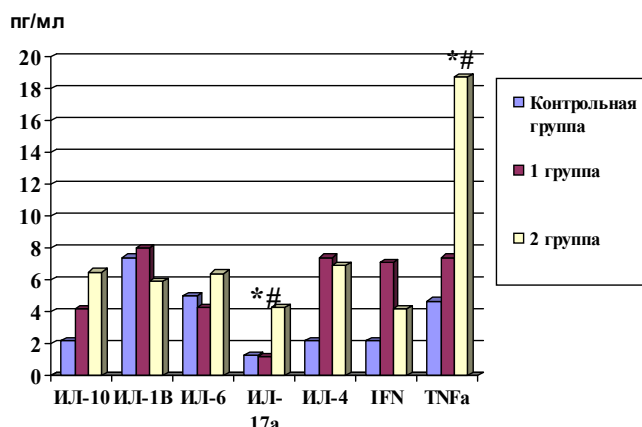


Рис. Сравнительные данные уровня цитокинов в группах обследуемых женщин (* $p \leq 0,05$, при сравнении с группой женщин с физиологической беременностью; # $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой)

ИЛ-4 и ИЛ-10 являются противовоспалительными цитокинами, повышенное содержание которых во время беременности является благоприятным прогностическим признаком, обеспечивая иммуносупрессию по отношению к развивающейся фетоплацентарной единице. Напротив, сохраняющийся высокий уровень провоспалительных цитокинов TNFб и ИЛ-17а в группе женщин с синдромом потери плода в анамнезе свидетельствует о неустановившемся ко второму триместру иммунном балансе в системе мать-плод-плацента. Данное состояние может провоцировать угрозу прерывания беременности, наблюдающуюся в данной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что в процессе физиологической беременности продукция цитокинов в различной степени повышается, особенно за счет ИЛ-1в и ИЛ-4. У беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе наблюдаются нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что проявляется повышением уров-

ня ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-17а, TNFб. Преобладание провоспалительных компонентов (TNFб и ИЛ-17а) на фоне высокого уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-4) свидетельствует о несовершенности системы перестройки иммунной системы в сторону преобладания иммуносупрессорных механизмов ко второму триместру беременности. При физиологическом течении гестационного процесса иммунный баланс устанавливается к 10—12 неделе. Сохраняющееся состояние угрозы выкидыша во втором триместре у большинства женщин с синдромом потери плода в анамнезе может быть спровоцировано атакой провоспалительных факторов на трофобласт. Следовательно, обнаружение цитокинового дисбаланса наряду с тщательным сбором акушерско-гинекологического анамнеза позволяет своевременно предупредить развитие осложнений во время беременности, в том числе во втором триместре. Особенно важным представляется определение уровня цитокинов на этапе прегравидарной подготовки, что позволит провести своевременную профилактику нарушения течения беременности, в том числе и потерю плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова Ж. С. // Вестн. новых мед. технологий. — 2006. — № 4. — С. 66—67.
2. Бабаева А. Р., Родионова О. Н. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2 — С. 76—79.
3. Гумилевский Б. Ю., Гумилевская О. П. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 3 — С. 62—65.
4. Кулаков В. И., Сидельникова В. М. // Акуш. и гинекология. — 1996. — № 4. — С. 3—4.
5. Радзинский В. Е., Запиртова Е. Ю., Мисник В. В. // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 6. — С. 24—29.
6. Сидельникова В. М. Иммуные аспекты привычной потери беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих // Мать и дитя: материалы 5-го Рос. форума. — М., 2003. — С. 202—203.
7. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
8. Beer A. E. Reproductive medicine program. Finch University of Health Science / Beer A. E., Kwak J. Y. H. — Chicago, 2000. — 96 p.
9. Makhseed M., et al. // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16, № 10. — P. 2219—2226.

Контактная информация

Питиримова Любовь Николаевна — аспирант, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом ФУВ КЛД, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: Gatzhskaya@mail.ru