

ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Дятлова Л. И.¹, Михайлов А. В.¹, Чеснокова Н. П.², Понукалина Е. В.², Глухова Т. Н.²

¹ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области»

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail:gluchova05@mail.ru

Проведен анализ цитокинового профиля крови у 50 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сроки, соответствующие 22–34 недели гестации, находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области в 2012 году. Определение содержания ряда цитокинов (IL-4, IL-10, IL-2) в крови беременных проведено с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем (производство ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия). При клинико-лабораторном обследовании выявлено возрастание уровня IL-2 при одновременном снижении содержания IL-10, IL-4 в крови обследуемого контингента беременных, что свидетельствует о необходимости мониторинга содержания этих цитокинов в крови для прогнозирования развития беременности.

Ключевые слова: цитокины, беременность, преждевременные роды, околоплодные воды.

THE DISBALANCE OF CYTOKINES IN THE BLOOD AS A RISK FACTOR OF PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES

Dyatlova L. I.¹, Mikhaylov A. V.¹, Chesnokova N. P.², Ponukalina E. V.², Glukhova T. N.²

¹The Perinatal Center of Saratovskaya Oblast

²Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovskii, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B.Kazachya, 112), e-mail:gluchova05@mail.ru

The analysis of the blood cytokine profile of 50 pregnant women with preterm rupture of amniotic membranes at 22–34 weeks' gestation who were in hospital examination and treatment in the Department of Pathology of pregnancy of the Perinatal Center of Saratov region in 2012. Determination of the cytokine level in the blood (IL-4, IL-10, IL-2) of pregnant women conducted using the enzyme linked immunosorbent assay using the test system (production of JSC "Vector-Best", Novosibirsk, Russia) have been made. The clinical and laboratory examination revealed elevated level of IL-2, while reducing the content of IL-10, IL-4 in the blood of local population of pregnant women, which indicates the need for monitoring the content of these cytokines in the blood to predict complications during pregnancy.

Key words: cytokines, pregnancy, preterm delivery, premature rupture of amniotic membranes.

Введение

Преждевременный разрыв околоплодных оболочек является одной из ведущих проблем современного акушерства, многие аспекты которой в значительной степени остаются неразрешенными. Установлено, что дородовое излитие околоплодных вод в 30–56 % случаев является причиной преждевременного прерывания беременности [1, 7]. В последние годы особую значимость приобрела проблема отхождения околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели. В этот период отсутствует готовность родовых путей к родам, что влечет за собой длительные затяжные роды и, соответственно, страдание плода и матери. В то же время в связи с незрелостью легочной ткани у недоношенных детей развивается респираторный дистресс-синдром, при этой патологии недоношенные дети находятся длительно на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с последующими неблагоприятными

исходами. В этой группе недоношенных детей высока перинатальная и ранняя неонатальная смертность [4, 5].

В связи с вышеизложенным очевидна необходимость патогенетического обоснования тактики ведения беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроках гестации 22–34 недели и соответственно выявление объективных высокоинформативных критериев прогнозирования преждевременного разрыва околоплодных оболочек.

В настоящее время широко изучаются иммунологические аспекты невынашивания беременности. По мнению многих исследователей, модифицированная иммунореактивность материнского организма, безусловно, находит отражение в нарушениях цитокинового профиля крови и, соответственно, в изменениях аутокринных, паракринных и системных влияний цитокинов на маточно-плацентарный кровоток, гормональный баланс, формирование плода [8, 11, 12].

В процессе развития беременности материнский организм подвергается антигенной стимуляции со стороны плода, что особенно значимо при гипоксии, внутриутробном инфицировании и других стрессорных ситуациях, когда возникает резкое повышение проницаемости фетоплацентарного барьера, усиление экспрессии антигенов гистосовместимости МНС I и II классов на трофобласте с последующим развитием реактивных сдвигов со стороны моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной и эндотелиальной систем матери, плаценты, плода.

При физиологической беременности клетки цитотрофобласта не экспрессируют антиген главного комплекса гистосовместимости и являются иммунодифферентными. По данным литературы, децидуальная оболочка при физиологически протекающей беременности секретирует цитокины Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-10) [10].

Исследования последних лет показали, что изменения иммунитета в системе «мать – плацента – плод» возникают на фоне воспалительных процессов гениталий, таких как хронический эндометрит, цервицит, сальпингоофорит, сочетающихся нередко с внутриутробным инфицированием плода. Манифестными проявлениями указанных форм патологии являются изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, дисбаланс цитокинов в периферической крови. Активация иммунных реакций со стороны матери может приводить к нарушению процессов плацентации, инвазии и развитию хориона и, в конечном итоге, к прерыванию беременности [2, 6].

До настоящего момента не систематизированы сведения о патогенетической взаимосвязи нарушений цитокинового профиля крови и родового излития околоплодных вод, не установлены возможности прогнозирования преждевременного прерывания беременности на основе мониторинга показателей цитокинового профиля крови.

Цель исследования – изучение особенности продукции противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, а также IL-2, инициирующего развитие реакций гуморального или клеточного типа в зависимости от специфики структуры антигена при беременности, осложненной преждевременным отхождением околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели.

Материалы и методы исследования

В основную группу исследования были включены 50 пациенток, поступивших в отделение патологии беременности Перинатального центра Саратовской области, беременность которых осложнилась преждевременным отхождением околоплодных вод при сроке гестации 22–34 недели. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью с аналогичными сроками гестации.

В обеих группах был исследован цитокиновый профиль в сыворотке крови. Уровень цитокинов IL-2, IL-4, IL-10 в сыворотке крови определяли методом "сэндвич"-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Математическую обработку полученных результатов проводили методом параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, было изучено содержание в крови пациенток IL-2. Как известно, IL-2 – Т-клеточный фактор роста с Мм 15 кД, играет важную роль в механизмах иммунного ответа организма, продуцируется преимущественно Th-1, а также дендритными клетками [3, 16].

Проведенные нами исследования содержания IL-2 в крови при физиологическом течении гестационного периода свидетельствовали о возможности индуцибельного синтеза этого цитокина, на что указывало наличие определяемого и достаточно высокого уровня этого цитокина в крови.

В группе беременных с дородовым излитием околоплодных вод содержание IL-2 в крови достоверно возрастало. Анализируя значимость этого феномена, следует отметить, что IL-2 в основном обеспечивает процессы дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, а также повышает митотическую активность НК-клеток, моноцитов, тканевых макрофагов, лимфоцитов, в меньшей степени стимулирует В-систему лимфоцитов. Причем продукция IL – 2 является индуцибельной, покоящиеся лимфоциты не экспрессируют ген IL – 2. В связи с этим выявленный нами факт возрастания уровня IL-2 на фоне дородового излития околоплодных вод свидетельствует, по всей вероятности, об активации клеточно-опосредованных иммунных реакций в системе «мать – плацента – плод».

**Уровень цитокинов в крови беременных
с преждевременным отхождением околоплодных вод**

Уровень цитокинов в крови (пг/мл)	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации)		
	n	M ± m	n	M ± m	P
IL-2	20	0,072±0,01	50	1,34±0,03	<0,001.
IL-4	20	5,04±0,30	50	3,7±0,28	<0,01
IL-10	20	3,37±0,3	50	1,8± 0,2	<0,001

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Целью последующих исследований явилось определение содержания IL-4 в крови беременных с указанной гестационной патологией. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что уровень IL-4 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод снижался, что соответствует данным литературы [1].

Как известно, IL-4, или В-клеточный фактор роста, продуцируется Th-2, а также макрофагами, клетками стромы, тучными клетками. IL-4 является антагонистом IL-1, IL-6, TNF- α , усиливает экспрессию MHC-1 и MHC-2, усиливает пролиферацию NK-клеток, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, усиливает синтез иммуноглобулинов, обеспечивает подавление реакций клеточного иммунитета [3, 14].

Предметом дальнейших исследований явилось определение IL-10 в крови беременных с указанной гестационной патологией. Семейство IL – 10 включает несколько сходных по структуре цитокинов, в частности IL – 19, IL – 20, IL – 22, IL – 24, IL – 26, неповторяющих полностью биологические эффекты друг друга [3].

Как известно, IL-10 вырабатывается клетками Th-0, Th-1, Th-2 типа, CD 8+ Т лимфоцитами, тучными клетками, моноцитами, цитотоксическими клетками, является иммуномодулятором широкого спектра действия, тормозит секрецию активированными моноцитами IL-1 β , IL-6, TNF- α , в то же время стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, IgA, IgM, IgE, усиливает экспрессию антигенов MHC-2 [9].

IL – 10 подавляет синтез провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода, является антагонистом IL – 12, IL – 2, TNF α , IFN γ , подавляет процессы киллинга в макрофагах [13, 17].

Как показали проведенные нами исследования, содержание IL-10 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод резко снижалось, что свидетельствовало о развитии дисрегуляции в лимфоидной и моноцитарно-макрофагальной системах маточно-плацентарно-плодового комплекса в условиях срыва иммунологической толерантности матери против антигенов плода.

Выводы

1. Закономерными сдвигами цитокинового профиля крови при беременности на фоне дородового излития околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели беременности, являются возрастание уровня IL-2 при одновременном снижении содержания IL-10, IL-4, что свидетельствует о необходимости мониторинга содержания этих цитокинов в крови для прогнозирования развития беременности.
2. Дисбаланс уровня цитокинов IL-2, IL-4, IL-10 в сроки гестации, равные 22–34 неделям, при абсолютном возрастании в крови IL-2 свидетельствует о срыве иммунологической толерантности матери против антигенов плода, нарушении аутокринных и паракринных взаимодействий в моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной системах матери, плаценты, плода.

Список литературы

1. Абдуллаева Н. А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод / Н. А. Абдуллаева // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 2. – С.23–26.
2. *Инфекционный процесс* / Под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. – М.: Академия естествознания, 2006. – 434 с.
3. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Из-во Фолиант, 2008. – 552 с.
4. Козловская И. А. Особенности течения беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод / И. А. Козловская // *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сентября – 2 октября 2008 г.* – М., 2008. – С. 225–226.
5. Максимович О. Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов / О. Н. Максимович // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – Иркутск, 2006. – № 3(49). – С. 207–212.
6. Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / О. Н. Павлов, Л. А. Сельков, Д. В. Лалаян, О. Н. Аржанова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2000. – Т. 129. – № 6. – С. 606–610.

7. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / Под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. – 511 с.
8. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д. И. Соколов, М. В. Лесничая, А. В. Селютин и др. // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 22–27.
9. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–17.
10. Сухих Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 399 с.
11. Чеснокова Н. П. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза/ Н. П. Чеснокова, С. М. Архангельский, Н. Н. Яхамова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 26–28.
12. Чеснокова Н. П. Закономерности нарушений цитокинового статуса матери и плода при гестозе / Н. П. Чеснокова, С. М. Архангельский, Н. Н. Яхамова // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 10. – С. 12–17.
13. Antachopoulos C. Cytokines and fungal infections/C. Antachopoulos, E. Roilides // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 129. – P. 583–596.
14. Brown M. Functions of IL – 4 and control of its expression/ M. Brown, J. Hural // Crit. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 17. – P. 1 – 32.
15. Gibbs B. Human basophils as effectors and immunomodulators of allergic inflammation and innate immunity / B. Gibbs // Clin Exp. Med. – 2005. – Vol. 5. – P. 43–49.
16. Granucci F. Inducible IL – 2 production by dendritic cells revealed by global gene expression analysis / F. Granucci, C. Vizzardelli, N. Pavelka // Nat. Immunol. – 2001. – Vol. 2. – P. 882–888.
17. Romagnani S. Biology of human Th 1 and Th 2 cells / S. Romagnani // Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 5. – P. 121–129.

Рецензенты:

Рогожина И. Е., д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.

Андронов Е. В., д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чувского ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.