

УДК 618.3-008.6:612.112.94.071.1(045)

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ГЕСТОЗЕ

Архангельский С.М., Чеснокова Н.П., Яхамова Н.Н.

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В данной работе впервые проведена сравнительная оценка цитокинового статуса матери и плода по уровню содержания в пуповинной и венозной крови матери в случаях беременности, осложненной развитием гестоза.

Установлено, что выраженное нарушение цитокинового статуса, свидетельствующее с одной стороны о развитии реакций дезадаптации, направленной на индукцию иммунного ответа матери против антигенов плода, а с другой стороны на подавление этих реакций.

В венозной крови матери и плода выявлено однотипное увеличение содержания ИЛ-1 и ФНО- α , коррелирующее с тяжестью течения гестоза.

В то же время, уровень содержания ИЛ-4 в крови матери и пуповинной крови значительно снижался, а содержание ИФН- γ в венозной крови беременных снижалось, а в пуповинной возрастало.

Отечественной медициной достигнуты значительные успехи в разработке методов комплексной терапии гестоза, включающей создание лечебно-охранительного режима, гипотензивную терапию с учетом выявленного у беременной типа гемодинамики с использованием, в частности, периферических вазодилаторов, симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов [1, 2, 3]. При среднетяжелой и тяжелой формах гестоза представляется целесообразным проведение десенсибилизирующей терапии, включающей в себя назначение глюкокортикоидов, а также инфузионно-трансфузионной терапии с целью нормализации коллоидно-осмотического и онкотического давления крови, реологических и коагуляционных свойств крови, макро- и микродинамики [2, 3, 10]. К обязательным лечебным мероприятиям относят коррекцию маточно-плацентарного кровообращения, а при необходимости – досрочное родоразрешение [2].

Тем не менее, проблемы этиологии и патогенеза гестоза относятся к наиболее актуальным в современном акушерстве. Данная форма патологии входит в число 3-х основных причин материнской смертности, а также обуславливает высокий процент перинатальных осложнений со сто-

роны матери и плода не только в период родов, но и в отдаленные периоды наблюдения [3].

Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения патогенеза гестоза и разработки высокоэффективных патогенетически обоснованных принципов терапии данного осложнения беременности.

Следует отметить, что до настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения относительно пусковых механизмов развития гестоза. Согласно одной из концепций патогенеза гестоза, инициирующие механизмы развития указанного осложнения беременности связаны с возможным срывом иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода и развитием сенсibilизации материнского организма, с последующим нарушением регуляции сосудистого тонуса, формированием системного эндотелиоза иммунокомплексной природы [3, 10]. Одним из патогенетических факторов развития гестоза является генетически детерминированная недостаточность продукции плацентой иммуносупрессирующих гормонов и цитокинов [11].

Как известно, состояние регионарного кровотока и микроциркуляции в сис-

теме мать-плацента-плод определяется состоянием сосудистого тонуса, коагуляционного гемостаза, реологических свойств и клеточного состава крови, зависящих в значительной мере от гормонального и цитокинового статуса матери и плода.

Между тем, важную роль в реализации межклеточных взаимодействий в лимфоидной ткани, а также в развитии системных метаболических расстройств при аутоиммунных заболеваниях, в частности при иммунокомплексной патологии отводится антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагально-лимфоидных элементов и нарушению продукции ими цитокинов с полимодальными биологическими эффектами.

В отечественной литературе в основном при изучении механизмов развития гипертензивного синдрома и регионарного кровотока делается акцент на установлении роли нарушений нервной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса [3]. В меньшей степени представлены исследования относительно цитокинового статуса матери при беременности, осложненной гестозом. В то же время практически отсутствуют данные относительно цитокинового статуса плода при указанной патологии.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка нарушения цитокинового статуса матери в случае беременности, осложненной гестозом, и плода в момент завершения родов по интегративным показателям содержания в венозной крови женщины и пуповинной крови ИЛ-1, ИЛ-4, TNF- α , ИФН- γ .

Материалы и методы исследования

Первая группа наблюдения включала 15 женщин, беременность которых осложнилась гестозом средней степени тяжести, вторая – 15 женщин с гестозом тяжелой степени в период с 30- по 38 неделю гестации. Группу сравнения составили 15 женщин с неосложненным течением беременности. Степень тяжести гестоза определялась в соответствии с классификацией МЗ РФ в 1999 году.

Для решения поставленной задачи использовали кровь матери, взятую из локтевой вены, и пуповинную кровь плода

в момент завершения родов. Содержание ИЛ-1, ИЛ-4, TNF- α , ИФН- γ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест систем «ИФН- γ -ИФА-Бест», «TNF- α -ИФА-Бест», «ИЛ-1-ИФА-Бест» и «ИЛ-4-ИФА-Бест» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово).

Статистическая обработка показателей содержания вышеперечисленных цитокинов в венозной крови матери и пуповинной крови плода проведена с использованием параметрического метода исследования, при этом определялся критерий достоверности Стьюдента, средняя арифметическая, достоверность различий (р).

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты исследования, содержание ИЛ-1 статистически достоверно увеличивалось как в венозной крови матери, так и в пуповинной крови при среднетяжелой форме гестоза, достигая максимальных значений при тяжелой форме патологии (таблица 1).

Известно, что ИЛ-1 является важнейшим гуморальным индуктором иммунного ответа. Данный цитокин представляет собой белок, который продуцируется главным образом макрофагальными клетками в стадии их активации [4, 6] и играет ключевую роль в становлении гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, индуцирует продукцию ИЛ-2 активированными Т-лимфоцитами, а также усиливает секрецию КСФ и В-клеточного фактора роста [7]. ИЛ-1 снижает чувствительность клеток-мишеней к опосредованному ЕКК литическому эффекту, особенно если в качестве мишеней использовались клетки амниона [6].

Таким образом, выявленная нами закономерность нарастания ИЛ-1 в крови матери и плода является одним из признаков активации иммуногенеза в случаях беременности, осложненной развитием гестоза.

При исследовании содержания другого важнейшего цитокина - ИЛ-4 выявлено снижение его уровня как в пуповинной, так и венозной крови матери при среднетяжелой форме гестоза. В группе беременных со среднетяжелой формой гестоза об-

наружено прогрессирующее уменьшение содержания данного цитокина.

Касаясь функциональной значимости обнаруженного нами снижения уровня IL-4 цитокина как в пуповинной крови плода, так и в венозной крови матери, следует отметить, что на этом фоне возможно подавление дифференцировки ThO в Th2, снижение синтеза иммуноглобулинов классов E и G4, активируемых IL-4, подавление генерации цитотоксических лимфоцитов, естественных киллеров, а также продукции ИФН- γ . Последнее обуславливает торможение развития атопических реакций гуморального типа и клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности замедленного типа. Выявленный нами факт свидетельствует, по-видимому, об адаптивной роли снижения продукции IL-4 как моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем матери и плода, а так же плаценты.

Далее представлялось целесообразным сопоставить уровень TNF- α в пуповинной и венозной крови беременных при гестозе среднетяжелой и тяжелой степени.

Как известно, фактор некроза опухоли α , или TNF- α , является полипептидом, основными продуцентами которого выступают мононуклеарные фагоциты и лимфоидные клетки, а у беременных женщин и плацента [13, 14]. Установлено, что TNF- α индуцирует экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, онкогенов, молекул адгезии на клетках различной морфофункциональной значимости; стимулирует продукцию интерлейкинов (IL)1 и 6, колониестимулирующих факторов (КСФ) и ПГЕ₂ [11,12]. В то же время, TNF- α является важнейшим регулятором сосудистого тонуса, коагуляционного потенциала крови, вызывает развитие явлений тромбоза, эмболии, вазодилатации, резкие нарушения микродинамики, регионарного кровотока в различных органах и тканях. Тем не менее, до настоящего момента не установлена патогенетическая взаимосвязь нарушений экспрессии TNF- α при беременности, осложненной гестозом.

Однако, основанием для подобных исследований являются данные патоморфологии плауенты, указывающие на нарушение микрогемодинамики, характери-

зующиеся тромбозом, наличием зон ишемии, стаза и т.д.

Действительно, результаты проведенного нами исследования свидетельствовали об увеличении содержания TNF- α в крови матери и пуповинной крови при среднетяжелой и тяжелой формах гестоза (таблица 1).

Резюмируя полученные нами данные, следует отметить, что выявленная нами закономерность нарастания уровня TNF в крови матери и плода является одним из патогенетических факторов динамических нарушений в системе мать-плацента-плод и, в то же время, свидетельствует о выраженной антигенной стимуляции лимфоидной и макрофагально-моноцитарной систем матери, плода и плаценты. В ходе дальнейшего исследования было выявлено прогрессивное снижение ИФН- γ в венозной крови матери коррелирующее со степенью тяжести гестоза (таблица 1). В то же время в пуповинной крови новорожденных в обеих группах наблюдения концентрация ИФН- γ была стабильно высокой.

Касаясь значимости выявленной нами закономерности, следует отметить, что в литературе ИФН- γ обозначен как «иммунный интерферон». Он продуцируется Т-лимфоцитами и НК-клетками, стимулирует активность Т- и В-системы лимфоцитов, моноцитов/ макрофагов, нейтрофилов и НК, усиливает экспрессию молекул МНС1 и МНС 11, стимулирует дифференцировку ThO в Th1. Помимо этого, ИФН- γ регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также инфицированных и трансформированных клеток [7, 11].

Учитывая полимодальность эффектов ИФН трудно дать однозначную оценку выявленного нами феномена снижения уровня данного цитокина у женщин при гестозе В тоже время снижение содержания этого цитокина в венозной крови матери при беременности, осложненной гестозом может быть одним из признаков снижения активности Т-хелперов 1 типа и соответственно развития реакции адаптации, направленной на подавление цитотоксических реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Выявленный же нами факт увеличения содержания ИФН- γ в пуповинной

крови в случаях развития гестоза у женщин, свидетельствует об активации моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной системы матери и плода, усилении экспрессии антигенов гистосовместимости МНС-1 и МНС-11 на амниотической оболочке и различных клеточных элементах плода, что облегчает развитие феномена «двойного распознавания» иммунокомпетентными клетками антигенов плода и, соответственно, облегчает индукцию иммунного ответа матери против антигенов плода.

Заключение

В данной работе впервые проведена сравнительная оценка цитокинового статуса матери и плода по уровню содержания в пуповинной и венозной крови матери в

случаях беременности, осложненной развитием гестоза.

Установлено, что выраженное нарушение цитокинового статуса, свидетельствующее с одной стороны о развитии реакций дезадаптации, направленной на индукцию иммунного ответа матери против антигенов плода, а с другой стороны на подавление этих реакций.

В венозной крови матери и плода выявлено однотипное увеличение содержания ИЛ-1 и ФНО- α , коррелирующее с тяжестью течения гестоза.

В то же время, уровень содержания ИЛ-4 в крови матери и пуповинной крови значительно снижался, а содержание ИФН- γ в венозной крови беременных снижалось, а в пуповинной возрастало.

Таблица 1. Показатели содержания цитокинов в венозной крови матери и пуповинной крови при беременности, осложненной развитием гестоза

Группы наблюдений Изучаемые показатели	Группа женщин с неосложненной беременностью	Группа женщин со среднетяжелой формой гестоза	Группа женщин с тяжелой формой гестоза	P
	M \pm m	M \pm m	M \pm m	
Венозная кровь женщин				
ИЛ-1 (г/л)	59,67 \pm 3,32	114,33 \pm 3,78	61,8 \pm 2,68	p<0,001 p1<0,005
ИЛ-4(г/л)	17,14 \pm 0,41	54,4 \pm 1,94	17,65 \pm 1,12	p<0,001 p1<0,005
TNF- α (г/л)	354,36 \pm 7,69	769 \pm 15,69	621,13 \pm 12,49	p<0,001 p1<0,005
ИФН- γ (г/л)	351,53 \pm 7,5	308,4 \pm 9,71	248,2 \pm 9,06	p<0,001 p1<0,005
Пуповинная кровь				
ИЛ-1(г/л)	43,53 \pm 1,92	148,8 \pm 5,85	168,5 \pm 4,53	p<0,001 p1<0,005
ИЛ-4(г/л)	18,31 \pm 0,78	10,8 \pm 0,34	7,36 \pm 0,4	p<0,001 p1<0,001
TNF- α (г/л)	220 \pm 9,75	286 \pm 8,61	346 \pm 11,24	p<0,001 p1<0,001
ИФН- γ (г/л)	353,33 \pm 28,61	435,8 \pm 11,0	443,56 \pm 8,61	p<0,001 p1>0,05

Примечание:

n – в группе сравнения и группе исследования равно 15.

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови при неосложненном течении беременности.

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови при среднетяжелой форме гестоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Айламазян Э.К. // Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – 1995. - Н. Новгород: Изд-во НГМА - 281 с.
2. Архангельский С.М. // Прогноз течения и исхода тяжелого гестоза при оперативном родоразрешении: Дис ...д-ра. мед. наук / С.М. Архангельский; ГОУ ВПО СГМУ. – 2002 – С. – 6-7.
3. Глухова Т.Н. // Патогенез расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе. Патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. Дис ...д-ра. мед. наук / Т.Н. Глухова; ГОУ ВПО СГМУ - 2004. – С. –24-39.
4. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномодуляторы //С.А. Кетлинский, А.С.Симбирцев., А.А.Воробьев.- СПб: Гиппократ, 1992.
5. Кулаков, В.И. Новые подходы к терминологии и лечению гестоза // В.И. Кулаков, Л. Е. Мурашко // Акуш. и гин. – 1998. - №5.- С 3-6.
6. Ломакин М.С. Интерлейкины как биологически активные полифункциональные молекулы /М.С. Ломакин, Арцимович Н.Г.//Успехи совр. биол.-1991.- Т.111., вып.1.-С.34-47.
7. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия //Иммунология.- 1999.- №5.-С. 5-8.
8. Пестрикова Т.Ю. Возможности прогнозирования гестоза и тактика ведения беременности / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.Г. Нестеренко и др. // Пробл. беременности. – 2001. - №3. – С. 53-56.
9. Серов, В.Н. Практическое акушерство / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: Медицина, 1997. – 493 с.
10. Сидорова, И.С. Поздний гестоз / И.С. Сидорова. – Москва: Медицина, 1996.
11. Ширшев С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности /С.В. Ширшев //Успехи совр. биол.- 1994.- Т.114, вып.2.- С.223-239.
12. Шиффман Ф.Дж Патофизиология крови /Ф.Дж. Шиффман /Пер. с англ. М.-СПб.: Изд-во БИНОМ, Невский диалект, 2000.
13. Laivuora H. Serum activin A and inhibin A elevated in preeclampsia: no relation to insulin sensitivity/H. Laivuora, R.Kaaja // Brit. J. of Obstet. Gynaecol.-1999.-v.106.-№12.-P. 1298-1303.
14. Obrien M. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia/M. Obrien, J.Dansset, E.D.Carosella // Human Immunol.-2000.-v.61.-№11.-P.1126-1131.

DERANGEMENTS' MECHANISM OF CYTOKYNE STATUS OF MOTHER AND FETUS IN GESTATIONAL TOXICOSIS

Arkhangelsky S.M., Chesnokova N.P., Yakhamova N.N.
Saratov state medical university, Saratov

In our work we compared cytokine status of mother and fetus by investigation of cytokine concentration in the maternal and fetal blood in cases of pregnancy complicated by toxico-sis.

It was found that cytokine status derangement indicative of disadaptation of mother immunity.

In the venous blood of the mother and fetus increased levels of IL-1 and TNF- α correlates with severity of toxicosis.

IL-4 concentration in the maternal and fetal blood is decreased and if levels were decreased in the maternal blood and the fetal blood they were increased.