

УДК 618.34/.38-008-07.618.346-007.251

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Абдуллаева Н.А.

*НИИ акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан,
e-mail: gulnaramz@gmail.com*

В статье представлены результаты по изучению содержания провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек. Показано, что преждевременные роды, начавшиеся с преждевременного разрыва плодных оболочек, связаны с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Установлено, что повышение концентрации данных цитокинов в сыворотке крови рожениц с преждевременным излитием околоплодных вод свидетельствует о наличии у них внутриматочной инфекции.

Ключевые слова: беременность, преждевременное излитие околоплодных вод, инфекция, цитокины

Дородовое излитие околоплодных вод представляет собой сложную акушерскую проблему, многие аспекты которой в значительной степени остаются неразрешенными. Преобладающей причиной инициации родовой деятельности является разрыв плодных оболочек, составляющий от 30 до 56 % всех преждевременных родов [5, 7]. Среди показателей, характеризующих состояние иммунной защиты организма, большое значение имеют цитокины, которые выполняют роль медиаторов иммунных реакций [1, 3, 4, 9]. Это низкомолекулярные гликопротеиды, регулирующие продолжительность и силу иммунных реакций, а также реакции воспаления [8].

С целью выявления иммунологических проявлений воспалительной реакции в организме рожениц с преждевременным излитием околоплодных вод проводилось исследование сыворотки крови с определением в ней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-1бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-4 (ИЛ-4).

Материал и методы исследования

Нами были обследованы 100 беременных женщин, поступивших для родораз-

решения в НИИ акушерства и гинекологии МЗ Азербайджанской Республики с преждевременным излитием околоплодных вод в возрасте от 18 до 39 лет, со сроками беременности от 34 до 41 недели. Контрольную группу составили 20 беременных, у которых излитие околоплодных вод происходило на фоне развившейся родовой деятельности, беременность и роды протекали без осложнений и завершились рождением доношенных зрелых новорожденных.

Концентрации цитокинов (IL-4, IL-6, IL-1 β) в сыворотке крови рожениц определяли с помощью соответствующих наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Математическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение

Вопросы этиологии и патогенеза преждевременного излития околоплодных вод, несмотря на многочисленные исследования, окончательно не установлены, хотя ведущим фактором при этом считается ин-

фицирование или FIRS-синдром – синдром воспалительного ответа плода [2, 6]. К преждевременному излитию околоплодных вод обычно приводит восходящая инфекция, поражающая плодные оболочки. Токсины, вырабатываемые микроорганизмами, могут нарушать целостность плодных оболочек и приводить к их преждевременному разрыву. Также под действием инфекции происходит повышение уровней провоспалительных цитокинов, что приводит к увеличению синтеза простагландина амниотическими оболочками, способствующего преждевременному развитию родовой деятельности.

В настоящее время определенное внимание также уделяется клеточно-опосредуемым иммунным механизмам как возможным этиологическим факторам преждевременного разрыва плодных оболочек, в частности Т-хелперам и секретируемым ими цитокинам. При воздействии специфических антигенов в ткани эндометрии про-

исходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы I и II классов (Th1 и Th2), специализированных на синтезе определенных цитокинов. Считается, что реакция, обусловленная Th2-клетками, способствует сохранению нормальной беременности, в то время как реакция, обусловленная клетками Th1, является антагонистической по отношению к беременности и может вызвать преждевременный разрыв плодных оболочек [9].

Преждевременные роды, начавшиеся с преждевременного разрыва плодных оболочек, связаны с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов и соответственно со снижением активности противовоспалительных цитокинов. Как показали результаты проведенного исследования, содержание цитокинов в сыворотке крови у рожениц с преждевременным излитием околоплодных вод имело достоверные различия от группы рожениц с физиологической беременностью ($p < 0,01$) (таблица).

Содержание интерлейкинов в сыворотке крови рожениц

Группы исследования	Содержание интерлейкинов в сыворотке крови рожениц (пг/мл)		
	IL-6	IL-1 β	IL-4
Роженицы с преждевременным излитием околоплодных вод ($n = 100$)	83,7 \pm 9,80*	226,4 \pm 25,21*	5,4 \pm 1,20*
Роженицы с физиологически протекающей беременностью ($n = 20$)	20,4 \pm 1,80	66,7 \pm 9,38	23,6 \pm 8,11

Примечание: * – достоверность различий по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$)

При проведении исследования системы цитокинов была отмечена высокая концентрация всех изученных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови рожениц с несвоевременным излитием околоплодных вод в среднем в 4,5 раза по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,01$).

Так, в группе женщин с преждевременным излитием околоплодных вод содержание в IL-6 сыворотке крови составило

в среднем 83,7 \pm 9,80 пг/мл при среднем контрольном значении 20,4 \pm 1,8 пг/мл ($p < 0,01$), что превышало нормальные значения в 4,1 раза. Такое значительное повышение IL-6 свидетельствует о сдвиге реакции в сторону Th1, что, в свою очередь, приводит к преждевременным родам.

Повышенная секреция IL-1 β может играть роль в патогенезе осложнений беременности. Совместно с другими провоспа-

лительными факторами IL-1 β участвует в инициации родовой деятельности. В нашем исследовании также отмечалось повышение уровня этого цитокина в сыворотке крови рожениц с преждевременным разрывом плодных оболочек в 3,4 раза по отношению к контрольным значениям ($226,4 \pm 25,21$ пг/мл против $66,7 \pm 9,38$ пг/мл, $p < 0,01$).

Напротив, продукция Th2-клетками противовоспалительных цитокинов была снижена по сравнению с контрольными данными ($p < 0,01$). В обследуемой группе рожениц содержание противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови составило $5,4 \pm 1,20$ пг/мл, что было ниже среднего значения нормы в 4,4 раза. У женщин с нормальным течением беременности уровень IL-4 в сыворотке крови составил $23,6 \pm 8,11$ пг/мл. IL-4 является естественным ингибитором воспаления и ключевым цитокином, продуцируемым Th2-лимфоцитами, который поддерживает баланс Th1/ Th2.

Результаты нашего исследования показали, что нормальное течение беременности ассоциируется с преобладанием в сыворотке крови IL-4, а при преждевременном излитии околоплодных вод уровень этого цитокина заметно снижается. Следовательно, анализ изменений уровня цитокинов при патологически протекающей беременности показал, что они могут выступать в качестве чувствительных маркеров преждевременного излития околоплодных вод.

Анализ проведенного исследования показал, что лабораторным критерием, имеющим прогностическое значение для угрозы преждевременного разрыва плодных оболочек, может служить повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β на фоне снижения уровня цитокина противовоспалительного действия – IL-4.

Таким образом, оценка уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови рожениц показала их значение в преждевременной инициации родовой деятельности. Полученные результаты позволяют заключить, что при

преждевременном излитии околоплодных вод не наблюдается включения механизмов, активирующих иммунную систему в направлении синтеза цитокинов Th2-типа и оказывающих, вероятно, модулирующее влияние на Th1-зависимый иммунный ответ, т.к. на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов происходило снижение уровня ИЛ-4.

С учетом имеющихся в литературе [1, 9] данных о том, что Th2-тип ответа благоприятствует сохранению беременности, а Th1-тип ответа, напротив, является пагубным для плода, было сделано заключение о том, что физиологическая беременность ассоциирована с доминированием иммуносупрессорных Th2-цитокинов, а активация Th1 приводит к срыву толерантности и преждевременной родовой деятельности, что и наблюдалось у обследуемых нами женщин с несвоевременным излитием околоплодных вод.

В свою очередь выявленная нами повышенная концентрация цитокинов IL-6 и IL-1 β в сыворотке крови рожениц с преждевременным излитием околоплодных вод свидетельствует о том, что в период данного обследования у них имело место развитие FIRS. Ретроспективная диагностика внутриматочной инфекции в случаях преждевременного излития околоплодных вод с применением морфологического и культурального метода показала, что анаэробные и аэробные бактерии, дрожжеподобные грибы, микоплазмы присутствовали в 48% случаев, при этом клинические признаки инфекции отмечались в 36% наблюдений. Этиологически наиболее значимыми были *Escherichia coli* и *Ureaplasma urealyticum*, которые наиболее часто встречались при сочетанной инфекции в случаях преждевременного разрыва амниотической оболочки.

Очевидно, что изучаемые цитокины могут оказаться перспективными маркерами для своевременной лабораторной диагностики FIRS, но для этого, несомненно, требуется проведение дальнейших исследований.

Список литературы

1. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Каткова Н.Ю. и др. Уровни цитокинов как фактор прогнозирования течения беременности // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 118–120.
2. Асади Мобарахан А.Х., Козлов П.В., Николаев Н.Н. и др. Роль уреаплазменной инфекции в этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 33–36.
3. Долгушина Н.В. Роль цитокинов в патологии беременности у больных с вирусными инфекциями // Российский аллергологический журнал. – 2008. – №1(прил.1). – С. 96–98.
4. Илизарова Н.А., Кулешов В.М., Трунова Л.А. и др. Влияние различных схем предгравидарной подготовки на баланс цитокинов у женщин с привычной потерей беременности // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 9., № 4. – С. 81–82.
5. Козловская И.А. Особенности течения беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сентября – 2 октября 2008 г. – М., 2008 – С. 225–226.
6. Макаров О.В., Кафарская Л.И., Козлов П.В. и др. Микробиологический анализ условно патогенной флоры при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек // Материалы VIII Всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 42.
7. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2006. – № 3(49). – С. 207–212.
8. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. – Новосибирск: Наука, 2004. – 140 с.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 399 с.

Рецензенты:

Курбанова Джамиля Фазиловна, д.м.н, зам. директора по научной работе НИИ акушерства и гинекологии, Азербайджан;

Шамхалова Изят Арифовна, д.м.н., руководитель акушерского отдела родильного дома №1 им. Г. Гасымова.

CYTOKINE IMBALANCE IN THE MECHANISMS OF PRETERM RUPTURE OF MEMBRANES

Abdullaeva N.A.

Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan,

e-mail: gulnaramz@gmail.com

The article presents the results of the study the content of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and anti-inflammatory cytokine IL-4 in the serum of women with premature rupture of membranes. It is shown that premature birth, which began with the premature rupture of membranes are associated with an increased concentration of proinflammatory cytokines in syvoroke blood. Found that increases in concentration of these cytokines in the serum of women with preterm rupture of membranes indicates that they have a uterine infection.

Keywords: pregnancy, premature rupture of membranes, infection, cytokines