

УДК 618.514.8:577.27:577.112.5/.6-07-036 (045)

**О РОЛИ НАРУШЕНИЙ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ОТХОЖДЕНИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД,
ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

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

¹ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области»;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, 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 провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) 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 резкое увеличение содержания в крови обследуемого контингента беременных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), что является прогностически неблагоприятным признаком возможного дородового излития околоплодных вод с последующим наступлением преждевременных родов.

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

**THE ROLE OF DISRUPTED BALANCE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS
OF PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES, THEIR DIAGNOSTIC
AND PROGNOSTIC VALUE**

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

¹The Perinatal Center of Saratovskaya Oblast’;

²Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru

A conducted analysis of the cytokine profile in the blood of 35 pregnant women with premature rupture of amniotic membranes at 22–34 weeks of gestation, who are on the hospital treatment in the Pregnancy Pathology Department of the Perinatal Center of Saratovskaya Oblast’, is demonstrated in the article. Determination of the cytokines presence (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) in the blood of pregnant women was conducted through the method of solid immunosorbent assay with the help of test kits (production of JSC «Vector-Best», Novosibirsk, Russia). A dramatic increase in anti-inflammatory cytokines presence (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) in the blood of pregnant women surveyed was observed, which is a poor prognostic sign of a possible prenatal rupture of membranes.

Keywords: cytokines, pregnancy, preterm delivery, premature rupture of amniotic membranes

Угроза преждевременного прерывания беременности была и остается одной из актуальных проблем акушерства. Особое внимание в последние годы отводится изучению патогенеза преждевременного отхождения околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели беременности, когда еще далеко не завершено формирование плода, его гормональной, иммунной, эндокринной систем. В этих ситуациях, безусловно, достаточно быстро возникает угроза инфицирования плода, развития тяжелых соматических расстройств со стороны матери и ребенка. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что даже при преждевременном отхождении околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели возможна пролонгация беременности на 3–4 недели с последующим родоразрешением при проведении своевременной адекватной комплексной терапии [6].

До настоящего момента отсутствует единая точка зрения относительно патогенеза преждевременного отхождения околоплодных вод. Очевидно, инициирующие

механизмы развития указанной патологии различны у разных пациенток. В настоящее время получила широкое распространение концепция полиэтиологического происхождения угрожающих преждевременных родов, согласно которой в основе невынашивания беременности могут быть инфекции матери и внутриутробное инфицирование плода, изосерологическая несовместимость матери и плода, различные хромосомные аномалии, нарушения вегетативных нервных влияний на сократительную способность миометрия, развитие гормонального дисбаланса, обуславливающие дискоординацию сократительной способности матки [5]. Однако среди наиболее распространенных причин, приводящих к преждевременному прерыванию беременности, серьезного внимания заслуживают урогенитальные инфекции у беременных, развитие дисбиоза и воспалительных процессов в различных отделах генитального тракта [1].

Особенностями этиологической структуры бактериально-вирусных заболеваний в акушерстве является отсутствие моноин-

фекций и формирование различных ассоциаций инфекционных возбудителей.

Касаясь патогенеза преждевременного отхождения околоплодных вод в различные сроки гестационного периода, следует отметить, что независимо от специфических особенностей патогена, его инфекционной или неинфекционной природы, в зоне альтерации всегда возникают стереотипные молекулярно-клеточные механизмы освобождения плазменных и клеточных медиаторов воспаления [2]. К ним, как известно, относятся гистамин, серотонин, гепарин, нейропептиды, простагландины, лейкотриены, лизосомальные ферменты, свободные радикалы и другие соединения с выраженной вазогенной активностью. В условиях интенсивного освобождения медиаторов плазменного и клеточного происхождения очевидно формирование типовых нарушений микрогемодинамики и регионарного маточно-плацентарного кровотока в виде развития венозной гиперемии, тромбоза, эмболии сосудов, циркуляторной гипоксии, активации моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной систем, соединительно-тканых клеточных элементов, эндотелия. В связи с повышением проницаемости маточно-плацентарного барьера возникают срыв иммунологической толерантности матери против антигенов плода, интенсивная антигенная стимуляция лимфоидной, моноцитарно-макрофагальной систем, усиление продукции цитокинов.

В настоящее время очевидно, что маркерными молекулами формирования острого и хронического воспалительного процесса различной локализации являются цитокины, уровень которых обнаруживает патогенетическую взаимосвязь с интенсивностью альтеративно-дистрофических процессов в зоне воспаления [4].

Цитокины, как известно, являются центральными регуляторами иммунологического гомеостаза, обеспечивают регуляцию эмбриогенеза, закладки и развития ряда органов и систем, гемостаза, процессов регенерации при повреждении тканей [2, 4]. К настоящему моменту идентифицировано около 300 пептидных молекул, относящихся к цитокинам, среди них различные факторы роста и цитокины иммунной системы. Среди цитокинов иммунной системы выделяют 37 интерлейкинов, спектры биологической активности которых перекрываются в определенной степени или сопровождаются развитием антагонистических эффектов.

Антигенная стимуляция моноцитов, тканевых макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток, эндотелиоцитов матери, плаценты, плода в зоне воспалительного процесса,

ишемии, гипоксии в случае преждевременного отхождения околоплодных вод приводит к определенной стадийности освобождения цитокинов в системе «мать-плацента-плод»: вначале секретируются цитокины I поколения – IL-1, IL-6, TNF- α , которые индуцируют образование центрального регуляторного цитокина IL-2, а затем IL-3, IL-4, IL-5, INF γ и др. Причем некоторые цитокины оказывают выраженное провоспалительное действие (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), а другие обладают преимущественно противовоспалительным эффектом (IL-10, IL-4, IL-12) [4].

До настоящего момента остается практически не изученной роль цитокинов в механизмах преждевременного отхождения околоплодных вод при гестации сроком 26–34 недели. Между тем установление патогенетической значимости нарушений баланса цитокинов при указанных сроках беременности позволит сформулировать новые прогностические критерии развития указанной патологии и определить меры ее профилактики.

Цель исследования – патогенетическое обоснование новых диагностических и прогностических критериев развития беременности при преждевременном отхождении околоплодных вод в сроки 22–34 недели гестации на основе мониторинга показателей содержания в крови провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α).

Материал и методы исследования

Под наблюдением было 50 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области, беременность у 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.

Для оценки общесоматического и акушерского статуса беременных были использованы традиционные методы клинично-лабораторного обследования, а также ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в системе «мать-плацента-плод».

Содержание в крови беременных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) определяли методом 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

Сравнительная оценка содержания в крови беременных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) на

фоне нормального физиологического течения гестационного периода, а также в группе пациенток с преждевременным отхождением околоплодных вод позволила обнаружить определенные особенности

цитокинового профиля крови при физиологическом течении беременности и характерные сдвиги уровня цитокинов в крови в условиях патологии гестационного периода.

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)		
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>P</i>
IL-1β	20	0 ± 0	50	0,1 ± 0,001	
IL-6	20	0,1 ± 0,001	50	0,9 ± 0,05	< 0,001
IL-8	20	4,87 ± 1,2	50	42,4 ± 2,8	< 0,001
TNF-α	20	0,02 ± 0,002	50	1,06 ± 0,01	< 0,001

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

Как оказалось, нормальное течение беременности происходило на фоне отсутствия определяемого или сколько-нибудь значимого содержания в крови IL-1β и предельно низкого уровня TNF-α. При этом выявлены стабильно низкие величины IL-6 и относительно высокие показатели содержания IL-8 (таблица).

Касаясь биологического значения IL-8 и его происхождения, следует отметить, что IL-8 – это полипептид с ММ около 8 кДа, синтезируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, эндотелиоцитами, НК-клетками, тучными клетками и другими клетками различных тканей матери, плода и плаценты [4,7]. IL-8 относится к категории цитокинов «второго поколения», обладает свойствами хемокина, является фактором активации нейтрофилов и моноцитов.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствовали о резком возрастании уровня IL-8 в крови беременных на фоне дородового излития околоплодных вод. Согласно данным литературы, повышение уровня IL-8 в крови, как правило, ассоциируется с развитием острого или хронического воспалительного процесса.

Как известно, к цитокинам «первого поколения» относятся IL-1β, IL-6. Целью последующих исследований явилось определение содержания в крови беременных с указанной патологией гестационного процесса IL-β – цитокина I поколения.

Установлено, что IL-1 представляет собой систему трех молекул: IL-1α, IL-1β, IL-1Ra (антагонист рецепторов IL-1), которые кодируются разными тесно сцепленными генами. Гомологичность белковой структуры

IL-1α и IL-1β составляет лишь 20%, однако они конкурируют за один и тот же рецептор. Биологические эффекты IL-1α и IL-1β в значительной мере идентичны, преобладающей формой IL-1 в крови является IL-1β. IL-1 продуцируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, а также Т- и В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, клетками стромы. IL-1 – индуцибельный белок, синтезируется в ответ на инфицирование или повреждение тканей при взаимодействии антигенов с группой «Toll-like» рецепторов.

Проведенные нами исследования свидетельствовали о появлении в крови значимо-определяемых концентраций IL-1β на фоне дородового излития околоплодных вод в отличие от того факта, что в группе беременных с физиологическим течением гестационного периода этот цитокин не определялся.

Касаясь биологической значимости возрастания уровня IL-1β в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод, следует отметить, что указанный цитокин является многофункциональным цитокином, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков «острой фазы», фагоцитоз, гемопоэз, оказывает пирогенный эффект, усиливает пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов, рост и дифференцировку В-лимфоцитов, индуцирует продукцию таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 и др. Согласно данным литературы, возрастание уровня IL-1 в крови имеет место при различных воспалительных процессах, аутоиммунных заболеваниях [4].

Таким образом, выявленный нами факт увеличения содержания в крови IL-1β на

фоне дородового излития околоплодных вод одновременно с возрастанием уровня IL-8 свидетельствует с большой вероятностью о развитии воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы в системе «мать-плацента-плод», и соответственно мониторинг этих показателей позволит использовать динамику изменения их содержания в крови в гестационный период как объективный критерий угрозы дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности.

К числу провоспалительных цитокинов «первого поколения» наряду с IL-1 β относится и IL-6, что обусловило целесообразность определения его уровня в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели. Полученные данные свидетельствовали о резком увеличении содержания в крови провоспалительного цитокина IL-6. Как известно, IL-6 синтезируется разнообразными клеточными элементами моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, фибробластами, эндотелиоцитами, мезенхимальными клетками. Возрастание уровня IL-6 в крови отмечено при различных формах патологии инфекционно-воспалительного характера, аллергических реакциях, эндокринопатиях, неоплазиях [4, 8]. Индукторами выработки интерлейкина 6 являются TNF- α и IL-1, уровень которого в крови, как нами указывалось выше, значительно возрастает при дородовом излитии околоплодных вод.

Касаясь значимости выявленного нами увеличения содержания IL-6 в крови в случае угрозы прерывания беременности, следует отметить, что указанный цитокин оказывает системное действие на организм матери и плода в виде активации В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций, стимуляции синтеза острофазных белков гепатоцитами, усиливает гемопоэз. В последнее время показано, что IL-6 является костимулятором Т-лимфоцитов и тимоцитов, индуцирует продукцию IL-2.

Таким образом, возрастание уровня IL-6 в крови беременных на фоне дородового излития околоплодных вод, с одной стороны, манифестирует в развитии воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы в системе «мать-плацента- плод», а с другой – обуславливает развитие комплекса защитно-приспособительных реакций за счет активации специфических и неспецифических механизмов резистентности.

Особое место среди провоспалительных цитокинов занимает цитокин – фактор не-

кроза опухоли (TNF), обладающий способностью стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов – IL-1, IL-6, активировать В-зависимые и Т-зависимые иммунные реакции, оказывать неспецифическое цитотоксическое действие, вызывать расстройства коагуляционного потенциала крови и микрогемодинамики в различных органах и тканях [3, 4].

Проведенные нами исследования свидетельствовали о значительном возрастании в крови уровня TNF- α при изучаемой патологии беременности (таблица).

Согласно данным литературы, развитие выраженного вазодилатирующего эффекта TNF- α при инфекционной патологии является прогностически неблагоприятным признаком, а в ряде случаев в сочетании с возрастанием IL-1 в крови свидетельствует о возможном развитии прогрессирующей гипотонии вплоть до развития бактериально-токсического шока.

Выводы

1. Манифестирующим признаком возможности дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности в сроки гестации 22–34 недели является сочетанное увеличение в крови беременной уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α .

2. Возрастание уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод свидетельствует об усилении антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных, лимфоидных клеточных элементов, эндотелиоцитов, фибробластов различных органов и тканей в системе «мать-плацента-плод», указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа и формирование адаптивных защитно-приспособительных реакций и реакций дезадаптации в сроки гестации 22–34 недели.

3. Прогрессирующее сочетанное увеличение уровня IL-1 β и TNF- α в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод является прогностически неблагоприятным признаком в связи с выраженным вазодилатирующим эффектом указанных цитокинов, возможностью развития гипотонии вплоть до шокового синдрома.

Список литературы

1. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, В.В. Моррисон и др. / под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – С. 114–162.
2. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 240 с.

3. Инфекционный процесс / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – М.: Академия естествознания, 2006. – 434 с.

4. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Из-во Фолиант, 2008. – 552 с.

5. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. – 511 с.

6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.

7. Browning D.D. Autocrine regulation of interleukin – 8 production in human monocytes / D.D. Browning, W.C. Diehl, M. Hsu // *Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 1129–1136.

8. Ishihara K. IL – 6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease/K. Ishihara, T. Hirano // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2002. – Vol. 13. – P. 357–368.

References

1. Aktivacija lipoperoksidacii kak vedushhij patogeneticheskij faktor razvitiya tipovyh patologicheskikh processov i zabolovanij (Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and disease) / Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Ostrovskiy N.V., Polutova N.V. / ed. V.M. Popkov, N.P. Chesnokova, M.YU. Ledvanov – Saratov, Publishing of Saratovskii Gos.Univ., 2012, 320 p.

2. Belotskiy C.M., Avtalion R.R. Vospalenie. Mobilizacija kletok i klinicheskie jeffekty (Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects). Moscow, Publishing house «Binom», 2008, 240 p.

3. Chesnokova N.P., Mikhaylov A.V., Ponukalina E.V., Brill G.E., Morrison V.V., Nevvazhay T.A., Dtrsudskiy S.O., Morozova O.L. Infekcionnyj process(The infectious process)/

ed. N.P. Chesnokova, A.V. Mikhaylov. Moscow, Publishing house «The Academy of Natural History», 2006, 434 p.

4. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Citokiny (Cytokines). St. Petersburg: Publishing House «Foliant», 2008, 552 p.

5. Patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty aktual'nyh problem akusherstva i ginekologii (Pathophysiological and clinical aspects of urgent problems of Obstetrics and Gynecology)/ Chesnokova N.P., Mikhaylov A.V., Ponukalina E.V., Afanaseva G.A., Glukhova T.N., Morrison V.V., Nevvazhay T.A. / ed. N.P. Chesnokova, A.V. Mikhaylov. Saratov, Publishing of Saratovskii Gos.Univ., 2003, 511 p.

6. Sidelnikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti (Habitual pregnancy loss). – Moscow, Publishing house Triada-X, 2005, 304 p.

7. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin – 8 production in human monocytes – *Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000, no. 279, pp. L 1129 – L 1136.

8. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease – *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2002, no. 13, pp. 357–368.

Рецензенты:

Рогожина И.Е., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Афанасьева Г.А., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.03.2013.