

УДК 618.36-076:618.28

СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проф. И. Ю. КУЗЬМИНА

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучены особенности продукции цитокинов и состояние иммунологической системы у матери при плацентарной недостаточности. Установлено, что кардинальными признаками развития данной патологии являются максимальное повышение фактора некроза опухоли (TNF- α), увеличение образования антител к тканевому фактору, снижение концентрации IgM в материнской и пуповинной крови.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, цитокины, антитела.

Плацентарная недостаточность (ПН) — синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникающий в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма [1]. В основе развития данного синдрома лежат патологические изменения в плодово-маточно-плацентарном комплексе с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [2]. При этом нарушаются транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая, антиоксидантная функции плаценты, лежащие в основе патологии развития плода и новорожденного [3]. В зависимости от того, в каких структурных единицах плаценты происходят патологические процессы, выделяют три основные патогенетические формы ПН: гемодинамическую, плацентарно-мембранную, клеточно-паренхиматозную [4].

По современным представлениям, ПН является иммунозависимой патологией, способствующей

развитию хронического дистресса плода вследствие ослабления распознавания матерью его аллоантигенов [5].

Несмотря на многочисленные исследования фетоплацентарного комплекса, а также изучение вопросов физиологии и патологии беременности и периода новорожденности, эта проблема остается ведущим направлением современного акушерства [6].

Система иммунитета имеет важное значение в поддержании нормальных биологических взаимоотношений между матерью и плодом, обеспечивает условия для развития фетоплацентарного комплекса и физиологического течения гестационного процесса. Существенную роль в иммунологических взаимоотношениях и коагуляционных свойствах гестационного процесса играют цитокины [7].

Цель исследования — изучение особенностей продукции цитокинов при ПН и состояния иммунологической системы у матери при данной патологии.

Обследованы 162 беременные в сроках от 17 до 38 нед, которые были разделены на три группы: первую составили 62 беременных с ПН на фоне экстрагенитальной патологии, вторую — 65 беременных с ПН на фоне акушерской патологии, третью контрольную — 35 практически здоровых женщин с неосложненным течением гестационного периода.

Возраст обследованных варьировал от 18 до 35 лет, из них первородящих было 118 и повторнородящих — 44. Причинами экстрагенитальной патологии у беременных первой группы были анемии — 26 (41%) случаев, заболевания сердечно-сосудистой системы — 19 (31%), заболевания почек и мочевыделительной системы — 17 (28%).

Акушерская патология беременных второй группы была обусловлена поздними гестозами в 32 (49%) случаях, иммунологическим конфликтом — в 26 (40%), внутриутробным инфицированием плода — в 7 (11%). У четырех беременных первой и семи второй групп ПН сочеталась с симптомом задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП).

Проведено исследование эфферентного звена иммунного ответа — продукции антител, в частности к тканевому фактору, и содержание иммуноглобулинов G, M, A в материнской и пуповинной крови (табл. 1).

При ПН на фоне акушерской патологии у беременных наблюдалось пятикратное увеличение антителообразования ($p < 0,001$) и снижение

концентрации IgM ($p < 0,001$) по сравнению с нормально протекающей беременностью. В содержании иммуноглобулинов классов G и A в крови женщин в норме и при патологии статистически значимых различий не обнаружено.

В пуповинной крови беременных с ПН установлена повышенная концентрация аутоантител к тканевому фактору, которая статистически отличалась от женщин с нормальным гестационным процессом. При этом обнаружено снижение уровня IgM ($p < 0,01$), тогда как повышение уровня IgG и снижение IgA было недостоверным ($p > 0,05$) (табл. 2).

По сравнению со здоровыми беременными при начальных проявлениях ПН отмечается повышение концентрации ИЛ-1α в крови матери как на фоне акушерской, так и соматической патологии в среднем на 21,6% (с 12,0%±3 до 26,0%±4, $p < 0,05$), TNF-α — на 57,5% (с 16,0%±3 до 92,0%±6, $p < 0,001$) и уменьшение содержания ИЛ-8 на 41,0% (с 98,0%±6 до 54,0%±7, $p < 0,001$).

По мере прогрессирования ПН в системе «мать — плацента — плод» в периферической крови матери резко увеличивается по сравнению с контролем содержание ИЛ-1α (в первой группе — в 3 раза, во второй — в 8 раз), ИЛ-8 (в первой группе в 2 раза), а также TNF-α (в первой группе в 12 раз, во второй — в 70 раз).

В пуповинной крови беременных с ПН по сравнению с контролем значительно увеличивается содержание всех цитокинов: ИЛ-1α (в 8 раз,

Таблица 1

Концентрация суммарных аутоантител к тканевому фактору и иммуноглобулинов в периферической крови обследованных беременных (M±m)

Эфферентное звено иммунитета	Группы беременных		
	первая, n = 62	вторая, n = 65	контрольная, n = 32
Антитела к тканевому фактору (нг/мл)	35,1±7,8***	164,4±11,8***	179,3±10,5
IgG (мг/мл)	22,8±2,7	20,6±2,6	17,6±1,6
IgA (мг/мл)	2,1±0,6	2,70±0,6	3,1±0,5
IgM (мг/мл)	0,6±0,1*	1,5±0,5*	2,30±0,5

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой с уровнем значимости * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2

Концентрация суммарных аутоантител к тканевому фактору и иммуноглобулинов в пуповинной крови у обследованных беременных (M±m)

Эфферентное звено иммунитета	Группы беременных		
	первая, n = 62	вторая, n = 65	контрольная, n = 32
Антитела к тканевому фактору (нг/мл)	20,1±3,8*	34,4±4,8*	36,3±4,5
IgG (мг/мл)	6,8±1,7	11,6±2,6	14,6±1,9
IgA (мг/мл)	8,3±1,4	5,50±1,0	6,1±0,5
IgM (мг/мл)	1,1±0,5*	1,8±0,3*	2,0±0,2

* $p < 0,05$.

$p < 0,05$), ИЛ-1 β (в 16 раз, $p < 0,05$), ИЛ-8 (в 2 раза, $p < 0,05$), TNF- α (в 51 раз, $p < 0,05$).

Высокий уровень ИЛ- α и TNF- α в пуповинной крови беременных с ПН отражает степень значительной антигенной нагрузки, которая приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и может играть определенную роль в патогенезе перинатального поражения центральной нервной системы новорожденного.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод о том, что признаками ПН является значительное увеличение концентрации цитокинов в материнской и пуповинной крови. Можно предположить, что плацента и оболочка формируют неизвестную до сих пор особую макрофагальную систему, которая регулирует не только иммунные взаимоотношения плода и материнского организма, обеспечивая при нормально протекающей беременности иммунологическую толерантность, но и маточно-плацентарный кровоток. На наш взгляд, триггерами в нарушении маточно-плацентарного кровообращения являются иммунологические факторы, создающие условия для гиперпродукции цитокинов, которые, с одной стороны, представляют собой индукторы прокоагулянтной активности сосудистого эндотелия маточно-плацентарного бассейна, а с другой — развивают и изменяют течение гемостатических реакций на всех этапах, включая продукцию антикоагулянтов, выработку антител.

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов материнской и пуповинной крови мы использовали лизосомально-катионный тест, в котором определяли содержание лизосомальных катионных белков по среднему цитохимическому

коэффициенту (СЦК). Развитие ПН приводило к резкому снижению СЦК до $0,9 \pm 0,01$, в то время как при нормальной беременности он был равен $1,33 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). В нейтрофилах, выделенных из пуповинной крови при нормально протекающей беременности, СЦК заметно повышался и достигал $2,12 \pm 0,02$. Столь высокое содержание лизосомальных катионных белков в клетках указывает на то, что нейтрофилы плода способны к более высоким функциональным нагрузкам, чем нейтрофилы взрослого человека. Однако ПН, осложняющая беременность, приводит к снижению упомянутых факторов и уменьшает при этом СЦК до $1,68 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

при ПН нарушается единая интегральная клеточно-гуморальная система защиты, включающая иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма у матери и плода;

в крови беременных наблюдается пятикратное увеличение антителообразования ($p < 0,001$) и снижение концентрации IgM по сравнению с нормально протекающей беременностью;

кардинальными признаками ПН являются снижение СЦК, повышение ИЛ-1 α и TNF- α в крови матери как на фоне акушерской, так и соматической патологии, снижение концентрации ИЛ-8;

высокий уровень ИЛ-1- α и TNF- α в пуповинной крови отражает степень повышенной антигенной нагрузки, которая приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и может играть определенную роль в патогенезе перинатального поражения центральной нервной системы новорожденного.

Список литературы

1. Ahmed A. Hypoxia or hyperoxia in placental insufficiency / A. Ahmed, M. D. Kilby // Lancet.— 2013.— Vol. 20, № 350.— P. 826–827.
2. Mori A. The fetal central venous pressure waveform in normal in umbilical placental insufficiency / A. Mori, B. Trudinger, R. Mori // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2010.— Vol. 172, № 1.— P. 51–57.
3. Сидорова И. С. Фетоплацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты / И. С. Сидорова, И. О. Макаров.— М.: Медицина, 2010.— 127 с.
4. Vintzileos A. M. The use and misuse of the biophysical profile / A. M. Vintzileos, W. A. Campbell, D. J. Nochimson // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2012.— Vol. 156, № 3.— P. 527–533.
5. Wallenburg H. C. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches / H. C. Wallenburg // Triangle.— 2011.— Vol. 29, № 4.— P. 326–356.
6. Кулаков В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция: руководство для врачей / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюник.— М., 2009.— 494 с.
7. Wolfsdorf K. Theriogenology question of the month. Placental insufficiency, probably the result of twin fetuses / K. Wolfsdorf // J. Am. Vet. Med. Assoc.— 2014.— Vol. 208, № 2.— P. 201–202.

СТАН ІМУНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ І ЦИТОКІНІВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

І. Ю. КУЗЬМІНА

Вивчено особливості продукції цитокинів і стан імунологічної системи у матері при плацентарній недостатності. Установлено, що кардинальними ознаками розвитку зазначеної патології є максимальне підвищення фактору некрозу пухлини (TNF- α), збільшення утворення антитіл до тканинного фактору, зниження концентрації IgM у материнській і пуповинній крові.

Ключові слова: плацентарна недостатність, цитокини, антитіла.

THE CONDITION OF IMMUNE FACTORS AND CYTOKINES AT PLACENTAL INSUFFICIENCY

I. Yu. KUZMINA

The features of cytokine production and the state of the immunological system of the mother were investigated in placental insufficiency. It was established that the cardinal signs of placental insufficiency development were maximal elevation of tumor necrosis factor (TNF- α), increased formation of antibodies to tissue factor and decreased levels of IgM in maternal and umbilical blood.

Key words: placental insufficiency, cytokines, antibodies.

Поступила 03.12.2015