

УДК 618.36-008.64-037-078.33

© Н. А. Щербина, О. В. Юркова, О. А. Кузьмина, 2013.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА БЕРЕМЕННЫХ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н. А. Щербина, О. В. Юркова, О. А. Кузьмина

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет; 61022, Украина, г. Харьков, пр. Ленина, 4; E-mail: hntmu_akusherstvo@ukr.net

USE OF THE IMMUNODEFENCE PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN FOR FORECASTING FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT

N. A. Scherbina, A. V. Yurkova, O. A. Kuzmina

SUMMARY

We have examined pregnant women in the second trimester to determine the level of cytokines. It has been established that immune disturbances in the presence of signs of chronic FPI are manifested through FNT- α production enhancement and a simultaneous depression of cytokines IL-4, IL-10, IL-13, which points to their role in forecasting a of probable risk of FPI development. The results testify that increased spontaneous production FNT- α (above 30 Pg/ml) and a simultaneous drop of IL-4, IL-10 and IL-13 can act as a highly specific (91%) prognostic factor of a probable risk of FPI development.

ВИКОРИСТАННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ ВАГІТНИХ ДЛЯ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

М. О. Щербина, О. В. Юркова, О. О. Кузьміна

РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження з визначення цитокінів у пацієнток у II триместрі вагітності. Виявлено, що імунні порушення при наявності ознак хронічної фетоплацентарної недостатності (ФПН) проявляються посиленням продукції фактору некрозу пухлини α (ФНП- α) і одночасним зниженням цитокінів IL-4, IL-10, IL-13, що свідчить про їх роль для прогнозу ймовірного ризику розвитку ФПН. Отримані результати свідчать про те, що підвищена продукція ФНП- α (більш ніж 30 пкг/мл) та одночасне зниження IL-4, IL-10 і IL-13 може виступати у якості високоспецифічного прогностичного фактора ймовірності ризику розвитку ФПН.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, цитокины, беременность.

Несмотря на интенсивные исследования патогенеза фетоплацентарной недостаточности (ФПН), иммунные нарушения при данной патологии остаются недостаточно изученными. В частности, в литературе отсутствуют сведения о каких-либо диагностически значимых иммунологических маркерах, которые могли бы служить предикторами развития ФПН [1]. Определенный интерес в этом аспекте представляют исследования баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Как известно, при физиологической беременности происходит сдвиг баланса в сторону доминирования иммуносупрессорных цитокинов, которые способствуют развитию иммунологической толерантности к аллоантигенам плода [2].

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка показателей иммунитета во II триместре беременности у женщин с отсутствием и развитием ФПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ иммунологических параметров во II триместре (в сроках от 16 до 22 недель) был проведен у 31 беременной, которые были разделены на 2 группы: 1-я – с осложненным течением беременности и наличием признаков хронической ФПН (19 человек) и 2-я – с отсутствием признаков хронической ФПН (13 человек). Группы беременных были сопоставимы по возрасту ($30,2 \pm 0,8$ и $32,3 \pm 0,6$ года) и срокам беременности ($18,8 \pm 0,7$ и $18,3 \pm 0,5$ недель).

В 1-й группе течение беременности осложнилось угрозой прерывания беременности (8), иммунологическим конфликтом (6), анемией беременных (5), внутриутробным инфицированием (4), заболеванием почек (3) и сердечно-сосудистой патологией (2).

Спонтанную продукцию цитокинов (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13) изучали в культурах клеток цельной крови. Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ спонтанной продукции провоспалительных (ФНО- α , IL-2, IL-12) и противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) цитокинов клетками цельной крови женщин, обследованных во II триместре беременности, выявил достоверное повышение среднего уровня продукции ФНО- α у беременных 1-й группы (табл. 1). У 10 (52,6%) из 19 женщин этой группы спонтанная продукция ФНО- α превышала верхнюю границу диапазона, характерного для женщин с физиологическим течением беременности. Следует отметить, что в обеих группах была выявлена значительная вариабельность продукции цитокинов на уровне индивидуальных значений. Тем не менее, сравнительный анализ показателей выявил у беременных с ФПН отчетливую тенденцию к снижению интенсивности продукции таких цитокинов, как IL-4 (48,7 \pm 19,6), IL-10 (0,4 \pm 0,6) и

IL-13 (43,1 \pm 11,6) по сравнению с физиологическим течением беременности (116,3 \pm 43,6; 2,6 \pm 1,2 и 106,7 \pm 75,3 соответственно). У 36,8 (57,9%) женщин 1-й группы уровень продукции данных цитокинов выходил за нижнюю границу диапазона средних допустимых показателей (медиану).

Сдвиг цитокинового баланса в сторону провоспалительных цитокинов за счет увеличения ФНО- α и одновременного снижения IL-4, IL-10, IL-13 четко проявлялся увеличением индексов соотношения ФНО- α / IL-4, ФНО- α / IL-10 и ФНО- α / IL-13 ($p < 0,05$) в группах женщин с физиологической беременностью и ФПН соответственно. При этом частота встречаемости беременных с ФПН, у которых во II триместре значения этих индексов выходили за верхнюю границу диапазона здоровых беременных, составила 63,0 и 57,9% соответственно.

Таблица 1

Спонтанная продукция цитокинов клетками цельной крови женщин с физиологической и осложненной беременностью (M \pm m)

Цитокины, пкг/мл	1 группа		2 группа	
	Осложненная беременность n=19		Физиологическая беременность n=23	
	M \pm m	медиана	M \pm m	медиана
IL-2	14,7 \pm 34,3	5,4	18,3 \pm 6,3	3,8
IL-12	8,4 \pm 2,2	0,6	10,3 \pm 4,7	2,2
ФНО- α	236,8 \pm 134,0*	31,9	13,9 \pm 4,5	2,8
IL-4	48,7 \pm 19,6*	11,0	116,3 \pm 43,6	12,6
IL-5	1,3 \pm 0,2	0,3	1,4 \pm 0,8	0,5
IL-10	0,4 \pm 0,6*	0,7	2,6 \pm 1,2	1,1
IL-13	43,1 \pm 11,6*	17,3	106,7 \pm 35,3	28,9

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с группой женщин с физиологической беременностью ($p < 0,05$; С-критерий Манна-Уитни).

Нарушение цитокинового баланса является, по-видимому, не случайным, поскольку подтверждается оценкой биологической активности сывороточных факторов. Так, по сравнению со здоровыми беременными, у женщин с ФПН было выявлено статистически достоверное ослабление супрессорной активности сыворотки крови. При этом индекс супрессорной активности (ИСА) составлял в среднем 0,72 \pm 0,04 расч. ед., тогда как у женщин с физиологической беременностью – 0,59 \pm 0,06 расч. ед. ($p < 0,05$). Эти данные показывают, что у беременных с ФПН наблюдается дисбаланс цитокинов и ослабление активности противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-13) и противовоспалительного цитокина IL-4. Провоспалительные цитокины (IL-2, IL-12) в 1-й группе пациентов с осложненным течением бе-

реженности менялись незначительно и были не достоверными ($p > 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют, что в качестве прогностических факторов развития ФПН могут выступать отдельные иммунологические показатели. Так, установлено, что у беременных с развившейся впоследствии ФПН уже во II триместре отмечается нарушение цитокинового баланса в сторону доминирования провоспалительных цитокинов за счет увеличения продукции ФНО- α и одновременного снижения IL-10 и IL-13, что проявляется увеличением индексов соотношения ФНО- α / IL-10 и ФНО- α / IL-13, а также ослаблением супрессорной активности сывороточных факторов.

Считается, что определенный уровень ФНО- α необходим для нормального развития беременности, так как ограничивает процессы синтеза дезоксирибо-

нуклеиновой кислоты клетками трофобласта, которые экспрессируют рецепторы для ФНО- α [3]. Однако избыточная продукция ФНО- α приводит к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии беременности [4]. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока и нарушение метаболической, трофической, гормональной функции плаценты. В сыворотке беременных с синдромом задержки развития плода отмечаются повышенные концентрации ФНО- α [5]. Наши результаты свидетельствуют о том, что повышенная спонтанная продукция ФНО- α (более 30 пкг/мл) и одновременное снижение IL-4, IL-10 и IL-13 может выступать в качестве высокоспецифичного (91,0%) прогностического фактора вероятного риска развития ФПН.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что формирование ФПН ассоциировано с иммунными дисфункциями, возникающими во II триместре беременности.
2. Иммунные нарушения проявляются усилением продукции ФНО- α и одновременным снижением IL-4, IL-10, IL-13.
3. Проведенная оценка специфичности и чувствительности этих иммунологических параметров показала потенциальную возможность их использования

в качестве дополнительных предикторных факторов при создании диагностической модели, эффективной в прогнозе вероятного риска развития ФПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каліновська І. В. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з проявами плацентарної недостатності / І. В. Каліновська // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранення : сб. труд. / Крымский гос. мед. университет им. С. И. Георгиевского. – Симферополь, 2008. – Т. 144, ч. III. – С. 145–148.
2. Кузьмина И. Ю. Состояние иммунологических факторов и цитокинов при хронической гипоксии плода / И. Ю. Кузьмина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – Москва. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 39–40.
3. Сидорова И. С. Фетоплацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : Москва, 2000. – С. 227–245.
4. Цитокины и воспаление / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, И. А. Крошкина [и др.]. – М. : Москва. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 16–20.
5. Сухих Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. – М. : Москва, 2003. – С. 45–59.