

УДК: 616.074.2:616.013.22:618.21:618.3

Ж. К. КУРМАНГАЛИ

## СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

(Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана)

Известно, что иммунные реакции в организме контролируются мультифункциональными цитокинами, которые являются важнейшими медиаторами межклеточного взаимодействия. На сегодняшний день одним из наиболее значимых является провоспалительный цитокин – интерлейкин-1 (ИЛ-1). ИЛ-1 способен запустить каскад продукции провоспалительных цитокинов, обеспечивающих клеточный иммунитет и противовоспалительных цитокинов, регулирующих гуморальный иммунный ответ, таких как ИЛ-2, 3, 4, 5, 6, 7 и других. Кроме того, установлены факты, свидетельствующие о важном значении рецептора и антагонист-рецептора к цитокинам, обуславливающие их взаимодействие и взаимосвязь [1-5]. Так различают антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA), который препятствует действию ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  путем связывания с его рецепторами.

**Целью исследования** явилось сравнительная оценка уровней содержания цитокинов семейства ИЛ-1 и ИЛ-3 у беременных группы высокого риска.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 30 беременных с привычным невынашиванием и 30 беременных группы высокого риска развития преэклампсии, которые составили основную группу. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов.

Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1RA в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода с применением тест системы «Biosource» (США) на автоматическом ИФА-анализаторе «Tecan Sunrise» (Нидерланды) по триместрам беременности. Анализ и статистическая обработка полученных данных проводилась на основании рекомендаций по данным абсолютных чисел и статистических показателей с вычислением средней арифметической, и средней ошибки. Достоверность различий оценивали по критерию-*t* Стьюдента.

**Результаты исследования и обсуждение.** В контрольной группе возраст беременных составил в среднем  $33,5 \pm 0,5$  лет. У всех обследованных настоящая беременность протекала без осложнений и закончилась своевременным рождением живых детей с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Средняя масса тела новорожденных составила  $3517,5 \pm 75,4$  г. Период ранней адаптации у них протекал без осложнений.

Средний возраст пациенток с привычным невынашиванием беременности составил  $35,2 \pm 3,1$ , высоким риском развития преэклампсии –  $32,2 \pm 2,5$  лет. Анализ течения беременности и родов показал, что у большинства пациенток с привычным невынашиванием была диагностирована угроза прерывания беременности (96,6%). Задержка внутриутробного роста и нарушение функционального состояния плода выявлены в группе беременных с привычным невынашиванием в 22 (73,3%), в группе беременных высокого риска развития преэклампсии в 23 (76,6%) наблюдениях. У 26 (86,6%) пациенток высокого риска развития преэклампсии беременность осложнилась развитием данного осложнения. При этом легкая степень тяжести преэклампсии установлена в 8 (30,8%), тяжелая 18 (69,2%) случаях. Родоразрешены путем операции кесарево сечение 9 (30%) пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе. В группе беременных высокого риска развития преэклампсии в 12 (40%) наблюдениях произведено оперативное родоразрешение, из них в половине случаев в связи с нарастанием степени тяжести преэклампсии и плацентарных нарушений. Индуцированные роды проведены в группе беременных с привычным невынашиванием в 4 (13,3%), в группе беременных высокого риска развития преэклампсии – 8 (26,6%) случаях. В обеих группах беременных преждевременные роды произошли в равном числе в 4 (13,3%) наблюдений. В остальных случаях произошли срочные самопроизвольные роды (соответственно у 10 - 33,3% и у 6 - 20% женщин).

В группе беременных с привычным невынашиванием двух случаях произошла замершая беременность и в одном наблюдении беременность закончилась поздним самопроизвольным выкидышем. Средняя масса тела новорожденных в группе беременных с привычным невынашиванием составила  $3248,7 \pm 98$ , в группе беременных высокого риска развития преэклампсии -  $3139,2 \pm 138$ . Асфиксия легкой степени тяжести отмечалась соответственно у 8 (26,6 %) и у 9 (30 %) и тяжелой степени - у 6 (20 %) и у 6 (20 %) новорожденных. В раннем неонатальном периоде в группе беременных с привычным невынашиванием и высокого риска развития преэклампсии выявлены изменения со стороны центральной нервной системы в виде гипоксического нарушения с синдромом угнетения или возбуждения соответственно в 8 (29,6 %) и 10 (33,3 %), синдром дыхательных расстройств I-II степени в 4 (13,3 %) и 5 (16,6 %), признаки морфофункциональной незрелости к сроку гестации в 20 (66,6 %) и 21 (70 %), ЗВРП в 10 (33,3 %) и 12 (40 %) случаях.

Анализ результатов исследований в динамике физиологической беременности показал постепенное снижение ИЛ-1 $\beta$  на фоне достоверного увеличения рецепторного антагониста - ИЛ-1RA и ИЛ-3 ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) к доношенному сроку беременности. Т. е. по мере прогрессирования неосложненной беременности отмечается снижение провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  на системном уровне с одновременным увеличением

выработки ИЛ-1RA и регуляторного цитокина ИЛ-3, ограничивающим воспаление, что позволяет обеспечить иммунологическую толерантность организма матери к плоду.

В зависимости от срока гестации в I триместре в группе беременных с привычным невынашиванием выявлено достоверное увеличение содержания ИЛ-1 $\beta$  в 1,5 раза по отношению к контролю ( $0,738 \pm 0,05$  и  $0,500 \pm 0,11$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), в группе высокого риска развития преэклампсии - в 2,1 раза ( $1,07 \pm 0,06$  и  $0,500 \pm 0,11$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ).

Во II триместре достоверных различий уровней ИЛ-1 $\beta$  между сравниваемыми группами выявлено не было.

В III триместре среднее значение концентрации ИЛ-1 $\beta$  в группе высокого риска развития преэклампсии был достоверно выше по сравнению как с показателями контрольной группы на 5,2 раза, так и группы беременных с привычным невынашиванием на 10,8 раза ( $1,520 \pm 0,12$  и  $0,290 \pm 0,08$  пг/мл,  $1,520 \pm 0,12$  и  $0,140 \pm 0,021$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) (табл. 1, 2).

В тоже время синтез ИЛ-1RA системно превышал в I и II триместрах в группе беременных с привычным невынашиванием в 5,5 и 2,6 раза ( $6,98 \pm 0,30$  и  $38,27 \pm 6,79$  пг/мл и  $19,74 \pm 2,43$  и  $52,32 \pm 5,98$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) и высокого риска развития преэклампсии в 2,8 и 4,2 раза ( $6,98 \pm 0,30$  и  $19,4 \pm 1,31$  пг/мл и  $19,74 \pm 2,43$  и  $82,49 \pm 8,04$  пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) аналогичные данные контрольной группы.

Таблица 1. Содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови обследованных беременных (пг/мл),  $M \pm m$

№	Группы обследованных женщин	ИЛ-1 $\beta$		
		I триместр	II триместр	III триместр
1	Беременные с привычным невынашиванием $n=30$	$0,738 \pm 0,05^{***}$ между 1-3 $p < 0,001$	$0,225 \pm 0,04^{\text{и}}$	$0,140 \pm 0,021^{***\text{и}}$
2	Беременные с высоким риском развития преэклампсии $n=30$	$1,07 \pm 0,06^{***}$ между 2-3 $p < 0,001$	$0,330 \pm 0,15^{***\text{и}}$ между 2-3 $p < 0,001$	$1,520 \pm 0,12^{***\text{ км}}$ между 1-2, 2-3 $p < 0,001$
3	Нормативные показатели при физиологическом течении беременности $n=30$	$0,500 \pm 0,11$	$0,254 \pm 0,04^{\text{и}}$	$0,290 \pm 0,08$

*Примечание:*  
и - достоверные различия между I и II, III триместрами беременности ( $p < 0,001$ );  
к - достоверные различия между I и III триместрами беременности ( $p < 0,01$ );  
л - достоверные различия между I и II триместрами беременности ( $p < 0,05$ );  
и - достоверные различия между II и III триместрами беременности ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2. Содержание ИЛ-1RA в сыворотке крови обследованных беременных (пг/мл), M±m

№	Группы обследованных женщин	ИЛ-1RA		
		I триместр	II триместр	III триместр
1	Беременные с привычным невынашиванием n=30	38,27±6,79 *** между 1-2 p<0,02 между 1-3 p<0,001	52,32±5,98 *** между 1-3 p<0,001	9,23±2,23 *** <sup>ин</sup> между 1-2, 1-3 p<0,001
2	Беременные с высоким риском развития преэклампсии n=30	19,4±1,31*** между 2-3 p<0,001	82,49±8,04*** <sup>и</sup> между 1-2, 2-3 p<0,001	28,97±3,39 <sup>кл</sup>
3	Нормативные показатели при физиологическом течении беременности n=30	6,98±0,30	19,74±2,43 <sup>и</sup>	30,0±3,91 <sup>и</sup>

*Примечание:* и - достоверные различия между I и II, III триместрами беременности (p<0,001);  
к - достоверные различия между I и III триместрами беременности (p<0,01);  
л - достоверные различия между II и III триместрами беременности (p<0,001);  
м - достоверные различия между II и III триместрами беременности (p<0,05).

При этом показатели ИЛ-1RA в I триместре были выше в группе беременных с привычным невынашиванием в 2,0 раза (38,27±6,79 и 19,4±1,31 пг/мл соответственно) и ниже во II-III триместрах беременности – в 1,6 и 3,1 раза (52,32±5,98 и 9,23±2,23 пг/мл; 82,49±8,04 и 28,97±3,39 пг/мл соответственно) по сравнению с его содержанием в группе беременных высокого риска развития преэклампсии.

В III триместре синтез ИЛ-1RA в сравнении с контрольными данными был значительно снижен на 3,2 раза в группе беременных с привычным невынашиванием (30,0±3,91 и 9,23±2,23 пг/мл

соответственно, p<0,001) и достоверно не отличался в группе беременных высокого риска развития преэклампсии (30,0±3,91 и 28,97±3,39 пг/мл соответственно).

В отношении ИЛ-3 в I триместре беременности его уровень в группе беременных с привычным невынашиванием был достоверно ниже, чем в контроле на 2,3 раза (1,90±0,33 и 4,35±0,20 пг/мл, соответственно p<0,001), в то время как в группе беременных высокого риска развития преэклампсии отмечались только следы содержания данного цитокина (табл. 3).

Таблица 3. Содержание ИЛ-3 в сыворотке крови обследованных беременных (пг/мл), M±m

№	Группы обследованных женщин	ИЛ-3		
		I триместр	II триместр	III триместр
1	Беременные с привычным невынашиванием n=30	1,90±0,33*** между 1-3 p<0,001	1,533±0,33*** между 1-3 p<0,001	1,150±0,130*** <sup>и</sup> между 1-2 p<0,05
2	Беременные с высоким риском развития преэклампсии n=30	Следы	2,38±0,73*** <sup>к</sup> между 2-3 p<0,001	2,967±0,75*** <sup>к</sup> между 2-3 p<0,001
3	Нормативные показатели при физиологическом течении беременности n=30	4,35±0,20	7,70±0,19	9,10±0,70 <sup>л</sup>

*Примечание:* и - достоверные различия между I и III триместрами беременности (p<0,05);  
к - достоверные различия между I и II, III триместрами беременности (p<0,001);  
л - достоверные различия между I и III триместрами беременности (p<0,05).

Во II и III триместрах беременности было обнаружено достоверное снижение продукции ИЛ-3 у обследуемых пациенток основной группы. При этом наблюдалось снижение его концентрации, наиболее выраженное в группе беременных с привычным невынашиванием в 5 и 8 раз и несколько меньше в группе беременных с высоким риском развития преэклампсии в 3,2 и 3,1 раза ( $7,70 \pm 0,19$ - $1,533 \pm 0,33$  пг/мл;  $9,10 \pm 0,70$ - $1,150 \pm 0,130$  пг/мл и  $7,70 \pm 0,19$ - $2,38 \pm 0,73$  пг/мл;  $9,10 \pm 0,70$ - $2,967 \pm 0,75$  пг/мл, соответственно  $p < 0,001$ ).

На системном уровне синтез ИЛ-3 у беременных с привычным невынашиванием и высоким риском развития преэклампсии по триместрам беременности был достоверно ниже, чем в контроле. При этом значения данного показателя были более низкими в группе беременных с привычным невынашиванием.

Резюмируя полученные результаты исследований при привычном невынашивании беременности установлено достоверное более выраженное снижение концентрации противовоспалительного цитокина – ИЛ-3, при преэклампсии – усиление выработки провоспалительного цитокина – ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1RA, что обратнопропорционально данным при физиологической беременности.

Таким образом, выявленный дисбаланс цитокинов в I триместре периода гестации с последующим усугублением нарушения цитокинового статуса на протяжении II-III триместров является отражением нарушения регуляции их синтеза, реакции дезадаптации и развития осложнений течения беременности в группе высокого риска.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. III, № 2. С. 16-21.

2. Хамадъянов У.Р., Мавзютов А.Р., Гараева Л.Н. Несостоявшийся аборт: новые подходы к проблеме этиопатогенеза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3, № 1. С. 90-94.

3. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. VIII, № 1. С. 89-97.

4. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Дегтярева М.В. Цитокины и преждевременные роды // Педиатрия. 2001. № 4. С. 72-77.

5. Тетрашивили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 24 с.

#### Резюме

Тексеру барысында дағдылы бала көтермеген жүктілердің арасында қабынуға қарсы ИЛ - 1RA концентрациясының төмендеуі анықталып отыр, преэклампсиялауда – қабынуға қарсы ИЛ - 1RA концентрациясының едірлеуінің қүшөйі физиологиялық жүктілік жағдайында көріпропорциональды әсер етеді.

Гестация кезеңінде анықталған цитокиндердің I триместрлік тенсіздігі II-III триместрлігі кезіндегі синтез жүйе бейнесінің бұзылуына байланысты жоғары қауіп тобындағы жүкті әйелдердің дисадаптациялық реакциясының төмендеуін және даму барысындағы кездесетін күйнілдіктарды бейнелейді.

#### Summary

During research cytokine status condition at pregnant women with habitual undercarriage authentically more expressed decrease in concentration anti-inflammatory cytokine – ИЛ-3 is established, at preeclampsia – strengthening of development proinflammatory cytokine – ИЛ-1 $\beta$  and ИЛ-1RA which is return proportional to the data at physiological pregnancy.

The revealed disbalance of cytokines in I trimester of the period gestation with the subsequent aggravation of infringement cytokine status infringement throughout II-III trimesters is reflexion of regulation of their synthesis, reaction disadaptation and developments of complications of a current of pregnancy in group of high risk.