

УДК 618.3-008.6:577.112-037

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕОПТЕРИНА И ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЕСТОЗА

В.Г. Лапина, Т.С. Качалина, Н.Ю. Каткова, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Лапина Владлена Георгиевна – e-mail: vladlena-lapina@mail.ru

В данной работе представлены результаты исследований по изучению роли неоптерина и некоторых провоспалительных цитокинов в доклинической диагностике гестоза. Определялось содержание неоптерина, фактора некроза опухоли и интерлейкина 6 в сыворотке крови у здоровых беременных и у беременных групп риска по развитию гестоза в сроке 16–18 недель гестации. Выявленные изменения данных показателей могут иметь прогностическое значение в комплексной оценке риска возникновения гестоза.

Ключевые слова: беременность, гестоз, неоптерин, провоспалительные цитокины.

The results of the study concerning the role of neopterin and some proinflammatory cytokines in the preclinical diagnostics of gestosis are presented in this work. The content of neopterin, tumor necrosis factor and interleukin 6 a in the blood serum in healthy pregnant women and in pregnant women from the risk group for gestosis development on 16-18 weeks of gestation was determined. The determined changes of these indicators can have prognostic significance in the complex evaluation of the risk of gestosis development.

Key words: pregnancy, gestosis, neopterin, proinflammatory cytokines.

Введение

Гестоз – это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. В последнее время частота гестоза не только не имеет тенденции к снижению, но и неуклонно растет и составляет по данным различных авторов от 7 до 25% от числа родов [1, 2, 3].

В этой связи чрезвычайно актуальными остаются проблема донозологической диагностики гестоза и поиск маркеров для раннего распознавания и мониторинга данной патологии беременности.

На сегодняшний день достаточное число исследований посвящено изучению адаптивного иммунного ответа и его регулирующих факторов при гестозе [4, 5], получены данные о роли провоспалительных цитокинов и клеток фагоцитарного ряда в развитии гестоза [6, 7, 8, 9].

В последние годы появились работы, в которых предполагается, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности при гестозе (как и при сепсисе, токсико-аллергическом дерматите, послеоперационном синдроме и др.) является синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [10, 11, 12].

В свете данной теории мы предположили, что провоспалительные протеины, в частности неоптерин, могут играть определенную роль в патогенезе гестоза.

Неоптерин (НП) является интегральным маркером индукции клеточного иммунитета, поэтому его определение особенно важно при инфекционных заболеваниях, хронических воспалительных процессах, сопровождающихся активацией иммунной системы [13, 14]. Основным источником НП являются клетки крови. Биологическая роль неоптерина до сих пор остается до конца невыясненной. Повышенная экскреция этого показателя была обнаружена при заболеваниях, связанных с гиперактивацией клеточного иммунного ответа: инфекциях, вызванных вирусами и внутриклеточными паразитами, аутоиммунных заболеваниях, остром отторжении трансплантата (Margreiter R. et al., 1983; Tilg H. et al., 1987; Schutter V. et al., 1990).

Нормальным содержанием неоптерина в плазме/сыворотке крови по данным разных авторов считается концентрация не более 9,0 нмоль/л [14, 15].

Цель исследования

Изучить уровни неоптерина (НП), фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина 6 (IL6) в сыворотке крови у здоровых

беременных и у беременных групп риска по развитию гестоза в сроки 16–18 недель гестации и оценить возможность использования данных показателя в комплексной оценке риска возникновения гестоза.

Материалы и методы

В исследование включено 120 беременных в сроке от 16–18 недель гестации до родов. Основную группу составили 78 пациенток, входящих в группу риска по возникновению гестоза, контрольную – 42 практически здоровые женщины. Средний возраст в основной группе – 28,3±5,64 лет, что несколько больше, чем в контрольной группе – 25,1±3,5 года ($p < 0,05$).

Из известных факторов риска развития гестоза имели место следующие: сердечно-сосудистая патология – 53%; ожирение – 7%; заболевания почек – 3%; юный возраст и возраст старше 30 лет – 6%, гестоз в анамнезе – 1%. Необходимо отметить, что у 30% женщин было сочетание нескольких факторов по развитию данной патологии беременности.

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации – диспансерные карты беременных, истории родов, журналы поступления беременных и операционные журналы.

Всем пациенткам проводилось определение неоптерина, фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сроке 16–18 недель беременности. Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ, BIOSTAT, STATISTICA 6.0. Использовались методы описательной статистики, достоверность результатов оценивали по критерию Стьюдента. Статистически значимыми признавались различия при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Нами установлено, что в основной группе пациенток (имеющих факторы риска) беременность осложнилась гестозом у 56 женщин, что составило 46,6%. В контрольной же группе (без факторов риска) гестоз возник у 12 женщин, что составило 10%. При этом гестоз легкой степени развился в 82,4%, средней степени – в 17,6% случаев. Средний срок беременности, в котором возник гестоз, достоверно не различался в обеих группах и составил 33,9±3,7 недель.

В процессе исследования, учитывая полученные данные, все обследуемые женщины были разделены на две группы:

1-я группа – беременные, у которых развился гестоз легкой или средней степени тяжести;

2-я группа – женщины, у которых беременность не осложнилась гестозом.

Нами установлено, что уровень неоптерина в сыворотке крови женщин 2-й группы не отличался от значений здоровых доноров и составил 6,13±1,87 нмоль/л.

У пациенток же 1-й группы концентрация НП составила в среднем 14,43±4,89 нмоль/л, что достоверно выше в сравнении с женщинами 2-й группы ($p < 0,001$). Увеличенное

содержание данного показателя было отмечено у 78% беременных в первой группе.

Нами так же изучены показатели IL6 и TNF в сыворотке крови женщин в начале второго триместра беременности (16–18 недель).

В ходе проведенного исследования оказалось, что уровни цитокинов в крови обследованных женщин 2-й группы не превышали нормальных значений и составили в среднем: TNF – 3,46±0,82 пг/мл, IL 6 – 18,14±8,63 пг/мл.

У пациенток 1-й группы наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) повышение концентрации данных показателей в периферической крови по отношению ко 2-й группе. Так, в первой группе уровень TNF был повышен у 86% беременных и составил 10,42±2,98, IL6 – у 80% пациенток и составил 66,91±20,03.

Выводы

Увеличение концентрации неоптерина и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в сроке 16–18 недель беременности можно рассматривать как прогностический критерий по возникновению гестоза.

Повышение уровней НП, TNF, IL6 в периферической крови является одним из подтверждений роли системного воспалительного ответа в патогенезе гестоза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 7.
2. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза. //Акушерство и гинекология. 1998. № 5. С. 3–6.
3. Robillard P.Y. Interest in preeclampsia for researches in production. J. Reprod Immunol. 2002. № 53 (1–2). P. 279–287.
4. Чистякова Г.Н. К вопросу о поиске иммунологических критериев развития гестоза (обзор литературы). //Проблемы репродукции. 2006. № 12 (2). С. 75–78.
5. Rein D.T. et. al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T-helper cells in patients with preeclampsia. J. Reprod Immunol. 2002. № 54 (1–2). P. 133–142.
6. Нецеевская М.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования гестозов. Автореф. дис...канд. мед. наук. М. 2000. 34 с.
7. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов. //Акушерство и гинекология. 1998. № 5. С. 6–9.
8. Щербавская Е.А. Изменение цитокинового профиля как адаптивный процесс в ходе прогрессирования гестоза. //Проблемы репродукции. 2003. № 9 (3). С. 49–53.
9. Rinehart B.K. Expression of placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta and interleukin 10 is increased in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. № 181 (4). P. 915–920.
10. Ветров В.В., Бутаев Г.К. Синдром эндогенной интоксикации при позднем гестозе (обзор литературы). //Журнал акушерства и женских болезней. 2000. № 49 (3). С. 83–88.
11. Киншт Д.Н. и др. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. //Вестник интенсивной терапии. 1999. № 2. С. 23–28.
12. Сидорова И.С., Галилова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. № 1. С. 75–81.
13. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин. М.: Реафарм, 2003. С. 64.
14. Neopterin. Prevention of Infection caused by Transfusions and Monitoring the Activation of Cell-mediated Immunity. IBL Immuno-Biological Laboratories GmbH (информационные материалы).
15. Neopterin ELISA (Cat.-No. RE59321) IBL Immuno-Biological Laboratories GmbH (инструкция по применению).