

УДК 618.39+577.127

РОЛЬ НАРУШЕННОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ

© 2011 г. А.Т. Лигидова¹, Н.А. Друккер², З.С. Крымшохалова³

¹Районная больница,
ул. Хакирова, 10, п. Залукокоазе,
Зольский район, КБР, 361700

¹District Hospital,
Hakirov St., 10, v. Zalukokoazhe,
Zolsky Region, KBR, 361700

²Ростовский научно-исследовательский
институт акушерства и педиатрии,
ул. Мечникова, 43, г. Ростов н/Д, 344013,
biochem@rniiap.ru

²Rostov Research Institute
of Obstetrics and Pediatrics,
Mechnikov St., 43, Rostov-on-Don, 344013,
biochem@rniiap.ru

³Перинатальный центр МЗ КБР,
ул. Шогенова, 4, г. Нальчик, КБР, 360000

³Perinatal Center of Ministry of Health of the KBR,
Shogenov St., 4, Nalchik, KBR, 360000

Обследованы 56 женщин с физиологической и 52 – с угрозой прерывания беременности в I триместре. Установлена патогенетическая роль нарушенной продукции биоактивных компонентов (ИЛ-1 β , ФНО- α , СЭФР-А, Е-селектина), вызывающих изменения биохимических процессов, модифицирующих формирование хориона и инвазию трофобласта – основных морфологических отклонений, обуславливающих прерывание беременности в I триместре.

Ключевые слова: беременность, I триместр, угроза прерывания, воспаление, цитокины, патогенез.

56 women with physiological pregnancy and 52 with threatening of fetus wastage were examined in the I trimester. The pathogenetic role of the disturbed production of bioactive components (IL-1 β , TNF- α , VEGF-A, E-selectine) was established, that causes changes in the biochemical processes, modifying chorion formation and trofoblast invasion – the main morphological declination, conditioned fetus wastage in the I trimester.

Keywords: pregnancy, I trimester, threatening of fetus wastage, inflammation, cytokines, pathogenesis.

Преждевременное прерывание беременности, особенно в I триместре, – одно из наиболее частых и серьезных осложнений процесса гестации [1, 2]. Угроза прерывания беременности в I триместре осложняет нормальное ее течение, поскольку этот период является наиболее значимым в процессе гестации, так как в этом сроке происходит эмбриогенез, формиро-

вание плаценты и сложных взаимоотношений между матерью и плодом [3].

В настоящее время эта патология рассматривается как важнейшая общемедицинская и социальная проблема и находится под постоянным вниманием ведущих научных школ мира [4]. Статистические данные свидетельствуют о том, что 85 % выкидышей проис-

ходит в I триместре беременности (до 13 недель), одной из причин которых является нарушение на ранних этапах имплантации локальных взаимодействий регуляторных соединений в эндометрии [5]. Этот процесс зависит от синхронности обмена сигнальными молекулами между матерью и эмбрионом, который обеспечивается экспрессируемыми эффекторными молекулами, факторами роста и цитокинами, осуществляющими регуляцию этого сложного процесса.

В последнем важная роль принадлежит ИЛ-1 β , взаимодействие которого с рецепторами эндометрия приводит к развитию в нем локальной воспалительной реакции, являющейся необходимым условием имплантации [6]. В то же время существует взаимосвязь между ИЛ-1 β и ФНО- α , продукция которых в I триместре беременности контролируется иммунологическими факторами. При этом данные цитокины на ранних сроках беременности участвуют в генерации регуляторного белка Е-селектина, играющего большое значение в формировании хориона [7], как и СЭФР-А – один из факторов развития его сосудистой системы [8]. Существующая метаболическая взаимосвязь между изучаемыми регуляторными пептидами в развитии беременности на ранних ее сроках послужила основанием для изучения их роли в патогенезе угрозы прерывания в I триместре.

Цель работы – изучение цитокинов в сыворотке крови женщин в I триместре гестации и выяснение роли данных соединений в патогенезе угрозы прерывания беременности.

Под наблюдением находилось 106 женщин со сроком гестации 6 – 12 недель, проходивших лечение в отделениях патологии беременных Перинатального центра и Райбольницы Зольского района Кабардино-Балкарской Республики. Первую (основную) группу составили 54 пациентки с клиническими и выявленными при ультразвуковом исследовании признаками угрозы прерывания беременности. Средний возраст женщин в контрольной группе составил $24,86 \pm 5,17$, в основной – $24,12 \pm 5,07$. При этом у первых 5 (9,6 %) были первобеременными, 22 (42,3 %) – повторнобеременными, причем 5 (9,6 %) обследованных этой группы – первородящие, а 14 (26,9 %) – повторнородящие. В основной группе из 54 пациенток 30 (55,6 %) были первобеременными. У женщин основной группы из выявленных заболеваний преобладали заболевания мочевыделительной системы в 48,1 % (хронический пиелонефрит выявлен у 25, гестационный пиелонефрит – у 12, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии – у 19), а в контрольной группе – в 9,6 % случаев. Патология сердечно-сосудистой системы обнаружена в 35,2 и в 3,8 % случаев соответственно (вегетососудистая дистония по гипертоническому типу).

Среди патологий эндокринной системы у 28 (52 %) отмечено ожирение I–III степени. В контрольной группе женщин данная патология не встречалась. Что касается течения настоящей беременности, то в основной группе пациенток в 100 % случаев имело место угроза ее прерывания в I триместре и отсутствие таковой у женщин контрольной группы. Субъективные признаки угрозы прерывания беременности в виде болевого синдрома имели место у всех больных

основной группы, тогда как кровянистые выделения – только у 53,7 % (29 пациенток). При УЗИ участок локального сокращения миометрия был обнаружен у 24 женщин (44,4 %); отслойка хориона выявлена у 16 беременных (29,6 %), низкая плацентация – у 5 (9,3 %), фрагментированный хорион визуализировался у 5 пациенток (9,3 %), ретрохориальная гематома отмечалась у 2 беременных (3,7 %), нормальная УЗИ-картина обнаружена только у 2 женщин (3,7 %).

Материалом для исследования служила сыворотка крови, полученная путем центрифугирования крови, взятой из кубитальной вены у пациенток в стационаре до проведения лечения угрозы прерывания беременности.

Уровень изучаемых пептидов определяли методом иммуноферментного анализа: Е-селектина – наборами фирмы Bender MedSystems (Europe); ИЛ-1 β , ФНО- α , СЭФР-А – наборами фирмы Biosource International INC (USA). Измерение оптической плотности при 450 нм и расчет результатов проводили на фотометре MULTILAE COUNTER 1420 (Финляндия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных пакетов AtteStat-7,3, MedCalc, Microsoft Excel 2003, Statistica 6,0. При проверке распределения исходных переменных на нормальность использовали критерий Колмогорова–Смирнова; выбранное пороговое значение равнялось 0,05. При этом рассчитывались дескриптивные статистики: медиана, 1-й и 3-й квартили (Ме: 25,75 %). Статистическую значимость различий между группами определяли по критерию Стьюдента (t-критерий), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования показали, что у женщин с угрозой прерывания беременности (основная группа) уровень ИЛ-1 β был повышен в 2,62 раза относительно данных контрольной группы (7,72 пг/мл) и составил 20,76 пг/мл ($p < 0,013123$). При этом величина 1-го квартиля была выше контрольных значений на 41,87 %, а 3-го квартиля – на 12,35 % (таблица).

Содержание биорегуляторов в сыворотке крови женщин при физиологическом течении беременности и угрозе её прерывания в I триместре

Показатель	Группа	
	контроль	основная
ИЛ-1 β , пг/мл		
1-й квартиль	4,36	7,50
Медиана	7,72	20,76*
3-й квартиль	22,63	25,82
ФНО- α , пг/мл		
1-й квартиль	13,00	42,45
Медиана	27,00	75,80**
3-й квартиль	91,60	131,80
СЭФР-А, нг/мл		
1-й квартиль	3,45	34,40
Медиана	7,59	40,40**
3-й квартиль	17,85	47,83
Е-селектин, пг/мл		
1-й квартиль	26,35	31,15
Медиана	33,85	46,63***
3-й квартиль	54,00	66,25

Примечание. Достоверность различий показателей относительно контроля: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,03$.

Выявленное значимое увеличение содержания ИЛ-1 β может свидетельствовать, очевидно, о наличии воспалительного процесса в связи с тем, что данный интерлейкин, как и ФНО- α , является его маркером [9, 10].

У пациенток основной группы показатель медианы ФНО- α почти в 3 раза превышал величину у беременных контрольной группы и составил 75,80 пг/мл против 27,00 ($p < 0,001$). Другие показатели, характеризующие продукцию ФНО- α у женщин с угрозой прерывания беременности, также изменены (1-й квартиль – в 3,27 раза, а 3-й – в 1,44 раза больше цифровых значений у пациенток с нормальным течением I триместра беременности). Показано, что при физиологическом гестационном процессе наблюдается снижение продукции ИЛ-1 β с 7–8 и до 12 недель, а увеличение его содержания имеет место только с 18-й недели беременности [11].

В условиях, изученных нами (I триместр до 12 недель), имел место высокий уровень ИЛ-1 β , что позволяет предполагать наличие изменений характера временной воспалительной реакции со стороны эндометрия. Поскольку ИЛ-1 β синтезируется в эпителии маточных желез и стимулирует активность матриксных цинк-зависимых металлопротеиназ, лизирующих избирательно определенные макромолекулы в составе базальной мембраны, способствуя инвазии эмбриона [9, 12], то, несомненно, этот процесс будет нарушен. Если высокий уровень ИЛ-1 β обуславливает патологию инвазии эмбриона, то увеличение продукции ФНО- α способствует снижению интенсивности кровотока в кровеносной системе хориона, связанное с его вазоконстрикторным действием [13]. В то же время высокий его уровень обуславливает гипоплазию хориона [10], а так же, являясь одним из активаторов фосфолипазы A₂, усиливает каскад арахидоновой кислоты, увеличивая синтез ПГF₂ α , инициирующего сократительную деятельность матки. Повышенное содержание ФНО- α при угрозе прерывания беременности, наряду с непосредственным влиянием на синтез ПГF₂ α , контролирует Ca²⁺-каналы клеток миометрия, в результате чего в них повышается уровень ионов Ca. Последнее лежит в основе усиления контрактной активности матки, предопределяя прерывание беременности в I триместре. Вышеизложенное позволяет отметить особенно значимую роль высокого содержания ФНО- α в I триместре при угрозе прерывания беременности, поскольку он является так же одним из факторов, обеспечивающих имплантацию blastocysts, формирование хориона и ангиогенез.

Подтверждением изменения кровоснабжения хориона можно считать выявленное нами наличие особенно высокого содержания СЭФР-А, так как продукция этого полипептида усиливается под влиянием гипоксии [14]. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что содержание СЭФР-А в сыворотке крови у пациенток с угрозой прерывания беременности в I триместре было почти в 5 раз выше контрольных значений и составило 40,40 пг/мл против 7,59. При этом величина 1-го квартиля была больше в

10 раз, а 3-го – в 2,68. Полученные результаты, касающиеся ФНО- α и СЭФР-А, указывают на их роль в развитии персистирующей гипоксии, в условиях которой, надо полагать, развивается плодное яйцо и эмбрион. Уровень изученного при этой патологии Е-селектина, продуцируемого только эндотелиальными клетками, обеспечивающего эндоваскулярную инвазию в период ранней гестации [7], оказался повышенным на 27,4 % по сравнению с показателями у беременных контрольной группы, у которых величина его соответствовала 33,85 нг/мл при угрозе прерывания беременности – 47,0 нг/мл ($p < 0,032685$). У последних 1-й квартиль превышал физиологический показатель на 15,4 %, а 3-й – на 18,5 %. Увеличение содержания Е-селектина обусловлено, очевидно, вследствие активации его продукции высоким уровнем ИЛ-1 β , контролирующего этот процесс. Данный полипептид является одним из факторов, определяющих функцию эндотелиальных клеток, а следовательно, и оказывает влияние на состояние кровеносной системы хориона.

Обобщая аналитические данные, представляется важным подчеркнуть значение обнаруженных особенностей взаимосвязи рассматриваемых внутриклеточных регуляторов и их роли в патогенезе угрозы прерывания беременности на ранних сроках ее развития. Известно, что наступление беременности сопряжено с важнейшим биологическим процессом – ангиогенезом, с которым связано нормальное развитие сосудистой системы, являющейся необходимым условием формирования плаценты. Полученные данные свидетельствуют о наличии отклонений в процессах, обеспечивающих реакции, участвующие в ангиогенезе. В этих условиях при угрозе прерывания беременности механизм развития данной патологии заключается, очевидно, в нарушении взаимосвязи между изученными внутриклеточными регуляторами: СЭФР-А, контролирующим рост эндотелиальных клеток, Е-селектином, определяющим функцию последних и регулирующих его синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α).

Обнаруженная повышенная продукция данных провоспалительных цитокинов является, несомненно, следствием воспалительных процессов, выявленных у каждой из женщин основной группы, находящихся под наблюдением в процессе проводимого исследования. Выявленная интенсивность изменений продукции всех изученных соединений при угрозе прерывания беременности в I триместре позволяет заключить, что эти изменения обуславливают нарушение формирования сосудистой системы хориона, а также инвазии трофобласта, что обуславливает данную патологию.

Отклонения в физиологических соотношениях изученных биоактивных компонентов в сыворотке крови подтверждают факт метаболических повреждений при угрозе прерывания беременности в I триместре. Поэтому целесообразны дальнейшие исследования, которые помогут выявить весь спектр регуляторных нарушений, что, в свою очередь, позволит найти подходы к решению одной из самых социально-значимых проблем акушерства – невынашивание беременности.

Литература

1. Серова О.Ф. Особенности ведения пациенток с невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13, № 2. С. 120 – 123.
2. Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М., 2010. 536 с.
3. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М., 2004. 350 с.
4. Bottomley C., Bourne T. Dating and growth in the first trimester // Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2009. Vol. 23. P. 439 – 452.
5. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells / T. Simoncini [et al.] // Fertil. Steril. 2006. Vol. 37. P. 777 – 787.
6. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist / C. Simon [et al.] // Endocrinology. 1994. Vol. 134. P. 521 – 528.
7. Milstone D.S. Redline R.W., O'Donnell P.E. E-selectin expression and function in a unique placental trophoblast population at the fetal-maternal interface: regulation by a trophoblast-restricted transcriptional mechanism conserved between humans and mice // Dev. Dyn. 2000. Vol. 219, № 1. P. 63 – 76.
8. Ангиогенная ремодуляция: оценка тяжести внутриутробного инфицирования плода у беременных / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. 2007. № 4. С. 90 – 96.
9. Скуинь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод» // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. 2003. № 7. С. 1 – 4.
10. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 24 – 27.
11. Старцева Н.М. Состояние системы интерлейкинов-1 и -2 при физиологической беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 26 с.
12. Das S.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation // Reproduction. 2009. Vol. 137. P. 889 – 899.
13. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae / G. Holcberg [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001. Vol. 94, № 1. P. 69 – 72.
14. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2006. 48 с.

Поступила в редакцию

21 апреля 2011 г.
