

Т.Е. Рогалева, Т.Е. Белокриницкая, И.Н. Гаймоленко

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗАМИ

Читинская государственная медицинская, г. Чита

Резюме

Изучена роль системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. В периферической крови беременных с гестозами и в пуповинной крови их новорожденных увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов. Выявлена корреляционная взаимосвязь уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α младенцев с соответствующими показателями у их матерей.

T.Ye. Rogalyova, T.Ye. Belokrinskaya, I.N. Gaimolenko

THE IMPORTANCE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE FORMATION OF PERINATAL CNS DAMAGE IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH HISTOSIS

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

The role of systemic inflammatory response in the formation of perinatal CNS damage in newborns from mothers with histosis was studied. Proinflammatory cytokines concentration increased in peripheral blood of the mother with histosis and the umbilical blood of the newborn. The correlation between the levels of IL-1 β , IL-6, TNF α in infants and the respective indices in the mothers was revealed.

Гестоз относится к числу наиболее распространенных осложнений беременности и родов, оставаясь одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота его колеблется от 2 до 20% и не имеет тенденции к снижению, несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и разработку новых методов профилактики и лечения этого осложнения беременности [9]. У 60,8% детей, матери которых перенесли гестозы различной степени тяжести, выявлены неврологические нарушения и отклонения в развитии [5].

В настоящее время гестоз рассматривается с позиций синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), в основе формирования которого лежит системная воспалительная реакция (СВР) [8, 12]. СВР характеризуется активацией фагоцитов-макрофагов, гранулоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, что может иметь неблагоприятные последствия не только для матери, но и для развивающегося плода, а затем и новорожденного. Результатом пререстимуляции макрофагов является повышение уровня цитокинов, являющихся связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма [7]. Цитокины играют важную роль в развитии различных патологических состояний [6]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка [1].

Цель работы — изучить роль системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами.

Материалы и методы исследования

Мы обследовали 50 матерей, беременность у которых осложнилась развитием гестоза различной степени тяжести, и 50 их новорожденных. Возраст матерей варьировал от 16 до 40 лет, срок гестации — от 35 до 41 нед. Предстояли первые роды у 56% (28) женщин, повторные — у 44% (22). У всех беременных диагностирована фетоплацентарная недостаточность различной степени тяжести и хроническая внутриутробная гипоксия плода. Вес обследуемых детей колебался от 1500 до 4200 г, мальчиков было 48% (24), девочек — 52% (26). Все дети имели клинические симптомы перинатального поражения ЦНС. В зависимости от степени тяжести гестоза матери и их новорожденные были разделены на 6 групп. В 1 группу вошли 16 беременных с гестозом легкой степени тяжести, во 2 группу — 16 их новорожденных, к 3 группе отнесены 18 матерей с гестозом средней степени, 4 группу составили 18 их детей, в 5 группу вошли 16 беременных, у которых течение гестоза было тяжелым, в 6 — их дети (18 чел.).

Контрольная группа состояла из 15 женщин, беременность и роды у которых протекали без осложнений, и 15 их новорожденных, не имеющих отклонений в течение периода адаптации. Возраст матерей варьировал от 18 до 36 лет, первородящими были 9 из них, рожали повторно 6 пациенток. Срок гестации составлял от 36 до 40 нед.

У всех пациенток исследовали концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови. Забор крови у матерей проводился перед родоразрешением, у новорожденных для исследования использовалась кровь из вены пуповины. Содержание провоспалительных цитокинов определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реактивов ТОО «Протеиновый контур» (С.-Петербург) [10].

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средней арифметической (М), ее ошибки (m), критерия Стьюдента-Фишера (t). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация цитокинов у беременных с гестозами представлена в табл. 1. Уровень ИЛ-1 β увеличивался во

Таблица 1

Цитокиновый статус у беременных с гестозами

Показатель	Контроль (n=15)	Степень гестоза		
		легкая (n=16)	средняя (n=18)	тяжелая (n=16)
ИЛ-1 β , пкг/мл	85,5 $\pm$ 6,2	153,8 $\pm$ 15,2 $p_1 < 0,05$	342,5 $\pm$ 26,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	206,8 $\pm$ 20,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ИЛ-6, пкг/мл	49,2 $\pm$ 7,1	98,2 $\pm$ 10,5 $p_1 < 0,05$	180,3 $\pm$ 17,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	111,3 $\pm$ 10,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ФНО α , пкг/мл	57,3 $\pm$ 8,6	139,8 $\pm$ 14,7 $p_1 < 0,05$	251,2 $\pm$ 25,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	310,6 $\pm$ 23,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечания. p_1 — достоверность различий по сравнению с физиологической беременностью; p_2 — достоверность различий по сравнению с легким гестозом; p_3 — достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

Таблица 2

Уровни цитокинов в пуповинной крови у новорожденных от матерей с гестозами

Показатель	Контроль (n=15)	Степень гестоза		
		легкая (n=16)	средняя (n=18)	тяжелая (n=16)
ИЛ-1 β , пкг/мл	33,1 $\pm$ 6,3	56,6 $\pm$ 4,7 $p_1 < 0,05$	72,1 $\pm$ 4,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	114,8 $\pm$ 8,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	38,4 $\pm$ 5,1	54,6 $\pm$ 5,4 $p_1 < 0,05$	96,5 $\pm$ 8,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	64,1 $\pm$ 4,7 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
ФНО α , пкг/мл	53,4 $\pm$ 5,4	173,3 $\pm$ 15,2 $p_1 < 0,001$	189,4 $\pm$ 17,4 $p_1 < 0,001$	219,2 $\pm$ 11,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечания. p_1 — достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности; p_2 — достоверность различий по сравнению с легким гестозом; p_3 — достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

всех обследуемых группах, особенно высоким был у пациенток с гестозом средней степени, значительно превышая аналогичный показатель контрольной группы (342,5 $\pm$ 26,2 и 85,5 $\pm$ 6,2 пкг/мл соответственно). Следует отметить, что прогрессирование патологии приводило к снижению концентрации ИЛ-1 β в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно таковой у беременных со среднетяжелым гестозом.

Несколько иные данные мы выявили при исследовании содержания ФНО α . Концентрация ФНО α увеличивалась в 2 раза ($p < 0,05$) при гестозе легкой и в 4 раза ($p < 0,001$) при гестозе средней степени, максимальной была у беременных с тяжелым течением осложнения гестации (310,6 $\pm$ 23,5 пкг/мл, $p < 0,001$).

Известно, что ИЛ-1 β в синергизме с ФНО стимулирует продукцию ИЛ-6 [7]. Наши результаты подтверждают это положение в отношении легкого и среднетяжелого гестоза, при которых концентрация ИЛ-6 составила 98,2 $\pm$ 10,5 и 180,3 $\pm$ 17,2 пкг/мл соответственно, значительно превышая показатели группы сравнения (более чем в 2 раза). Гестоз тяжелой степени сопровождался двукратным увеличением исследуемого цитокина ($p < 0,001$) относительно здоровых беременных, но по сравнению с показателем при среднетяжелом гестозе количество ИЛ-6 было ниже ($p < 0,001$).

Полученные результаты в основном согласуются с данными других авторов [2, 11], которые также описали значительное повышение концентрации медиаторов иммунного ответа при гестозах. Выявленные нами изменения отражают картину системного воспаления, которая характерна для данного осложнения беременности.

Дисбаланс цитокинов при гестозах может служить индикатором системных иммунных расстройств как в организме матери, так и плода. При исследовании пуповинной крови выявлены значительные нарушения продукции провоспалительных цитокинов в зависимости от тяжести гестоза (табл. 2).

Уровень ИЛ-1 β в пуповинной крови увеличивался в 1,7 раза при гестозе легкой ($p < 0,05$) и в 2 раза ($p < 0,05$) при гестозе средней степени по отношению к контрольной группе. Дальнейшее прогрессирование осложнения сопровождалось наиболее выраженными изменениями: концентрация ИЛ-1 β в этом случае значительно превышала как показатель здоровых младенцев (114,8 $\pm$ 8,5 и 33,1 $\pm$ 6,3 пкг/мл соответственно; $p < 0,001$), так и соответствующие показатели при менее тяжелом течении гестоза ($p < 0,001$). Следует отметить, что характер продукции ИЛ-1 β отличался от такового у беременных с гестозом.

Максимальным содержанием ИЛ-6 в пуповинной крови (96,5 $\pm$ 8,9 пкг/мл) отличался гестоз средней степени: по отношению к аналогичному показателю контрольной группы уровень этого цитокина был увеличен в 2,5 раза. Нарастание тяжести патологии сопровождалось снижением уровня ИЛ-6 (64,1 $\pm$ 4,7 пкг/мл; $p < 0,05$), хотя по сравнению с контрольной группой он оставался повышенным ($p < 0,001$). Гестоз легкой степени в меньшей степени оказывал влияние на уровень исследуемого цитокина, который превышал на 40% соответствующий показатель группы контроля. Уменьшение продукции ИЛ-6 при тяжелой патологии имело место и у беременных с гестозом.

Концентрация ФНО α нарастала пропорционально прогрессированию патологии и особенно высокой была при тяжелом гестозе (219,2 $\pm$ 11,2 пкг/мл), в 4 раза увеличиваясь по сравнению с показателями новорожденных от физиологической беременности.

Таким образом, в пуповинной крови новорожденных от матерей с гестозами выявлено увеличение концентрации всех изучаемых цитокинов, в большей степени изменения касались уровня ФНО α . Снижение секреции ИЛ-6 при тяжелом гестозе, по сравнению со среднетяжелым, отчасти можно объяснить истощением резервных возможностей клеток, продуцирующих этот цитокин.

Факт увеличения секреции провоспалительных цитокинов в пуповинной крови может явиться следствием повышенного их уровня в организме матери и в плацентарной ткани. В литературе имеются сведения о возможном переходе цитокинов через плаценту и проникновении в фетальную циркуляцию, и наоборот [4]. Продуcentом цитокинов в пуповинной крови могут быть также моноциты, попавшие туда из материнской циркуляции [13]. Кроме того, системная воспалительная реакция при гестозах может развиваться не только у беременной, но и в организме плода. В литературе описана активация моноцитов в пуповинной крови при преэклампсии [14]. По сообщению ряда авторов [15], персистирующее воспаление и эндотелиальная дисфунк-

кция, характерная для гестоза, приводит к активации нейтрофилов и моноцитов у плода, повышению ИЛ-8 и ФНО α . И, наконец, универсальность иммунных механизмов является причиной того, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в пуповинной крови может явиться следствием активации моноцитов и макрофагов в ответ на гипоксию [1]. Учитывая данные литературы и результаты, полученные нами в процессе исследования, мы попытались определить корреляционные связи между содержанием цитокинов в периферической крови беременных с гестозами и в пуповинной крови их новорожденных детей. Выявлена прямая корреляционная зависимость уровней ИЛ-1 β ($r=0,60$), ИЛ-6 ($r=0,72$) и ФНО α ($r=0,84$) у младенцев от соответствующих показателей у их матерей ($p<0,05$), что еще раз подчеркивает факт значимости нарушений цитокинового статуса у беременных с гестозами для развития аналогичных изменений в организме плода.

Таким образом, полученные данные позволяют судить о формировании системной воспалительной реакции не только у беременных с гестозами, но и у их младенцев.

Выводы

1. У беременных с гестозами и в пуповинной крови их новорожденных повышены концентрации ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, при этом выраженность нарушений цитокинового статуса у детей определяется степенью тяжести осложнения у их матерей.

2. Установлена прямая корреляционная связь уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у младенцев от соответствующих показателей у их матерей.

3. Повышение концентрации цитокинов в пуповинной крови новорожденных от матерей с гестозами свидетельствует о наличии у них системной воспалительной реакции.

Л и т е р а т у р а

1. Актуальные проблемы неонатологии / Под ред. Н.Н. Володина. М.: Изд-во «Гэотар-Мед», 2004. 446 с.
2. Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. // Акушерство и гинекология. 1998. №3. С. 13-15.
3. Володин Н.И., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др. // International Journal on Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, №1. P. 175-185.
4. Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н., Володин Н.Н. // Педиатрия. 1996. № 1. С. 93-97.
5. Караганова Е.Я., Шалина Р.И. // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. №1. С. 20-23.
6. Кетлинский С.А. // Иммунология. 1995. №3. С. 30-44.
7. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита: Ваша реклама, 2004. 336 с.
8. Медвинский И.Д. // Вестник интенсивной терапии. 2000. №1. С. 21-24.
9. Мурашко Л.Е. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пос. для врачей М., 2003. 141 с.
10. Фримель Д. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987. 472 с.
11. Щербавская Э.А. // Проблемы репродукции. 2003. №3. С. 49-53.
12. Broughton Pipkin F. // New approaches in terminology, prevention and therapy of hestosis: Book of abstracts, first international symposium. Moscow, 1997. P. 13-16.
13. Brune T., Koch H.G., Plumpe U. et al. // Fetal Diagn. Ther. 2002. Vol. 17, №2. P. 110-114.
14. Bujold E., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2003. Vol. 14, № 5. P. 289-290.
15. Tamiolakis D., Venizelos L., Lambropoulou M. et al. // Acta Medica. 2004. Vol. 47, №2. P. 119-123.



УДК 616 - 099 - 053.31 : 615.382

С.Г. Дудукалов, Г.П. Баблюк, Е.Е. Дорофеев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИСКРЕТНОГО И МЕМБРАННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ГУЗ «Перинатальный центр», г. Хабаровск

Последние несколько десятилетий синдром эндогенной интоксикации остается одной из актуальных проблем современной медицины [3].

В отделении реанимации новорожденных детей ГУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края в течение четырех лет применяется методика дискретного и мембранного плазмафереза. Показаниями для проведе-

ния плазмафереза являются прогрессирующая токсемия, развивающаяся в результате сепсиса или гипербилирубинемии. В случае применения дискретного плазмафереза шприцевым методом использовалась отечественная центрифуга ЦЛП с контейнерами для одноразовых шприцев объемом 20 мл. Основой мембранного плазмафереза является применение в конструкции трековой лавсановой