

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА БЕРЕМЕННЫХ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проф. И. Ю. КУЗЬМИНА

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено исследование по определению цитокинов у пациенток во II триместре беременности. Выявлено, что иммунные нарушения при наличии признаков хронической фетоплацентарной недостаточности (ФПН) проявляются усилением продукции ФНО- α и одновременным снижением цитокинов IL-4, IL-10, IL-13, что доказывает их роль для прогноза вероятного риска развития 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.

Анализ иммунологических параметров во II триместре (в сроках от 16 до 22 нед) проведен у 32 беременных, которые были разделены на 2 группы: 1-я – с осложненным течением беременности и наличием признаков хронической ФПН ($n = 19$) и 2-я – с физиологической беременностью, отсутствием признаков хронической ФПН ($n = 13$). 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 $18,3 \pm 0,5$ нед).

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

Спонтанную продукцию цитокинов (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.

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 (таблица). 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 и 57,9% соответственно.

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

**Спонтанная продукция цитокинов клетками цельной крови
у женщин с физиологической и осложненной беременностью (M±m)**

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

* Достоверность различий показателей по сравнению со 2-й группой женщин с физиологической беременностью ($p < 0,05$).

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, IL-4).

Провоспалительные цитокины (IL-2, IL-12) в 1-й группе пациенток с осложненным течением беременности менялись незначительно и были недостоверными ($p > 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, 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 ДНК 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 могут выступать в качестве высокоспецифичного (91%) прогностического фактора вероятного риска развития ФПН.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что формирование ФПН ассоциировано с иммунными дисфункциями, возникающими во II триместре беременности. Иммунные нарушения проявляются усилением продукции ФНО-α и одновременным снижением IL-4, IL-10, IL-13. 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. Калиновська І. В. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з проявами плацентарної недостатності // *Проблеми досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранення*.— 2008.— Т. 144, ч. 111.— С. 145–148.
2. Кузьмина И. Ю. Состояние иммунологических факторов и цитокинов при хронической гипоксии плода // *Актуальные вопр. акушерства и гинекологии*.— 2002.— Т. 1, № 1.— С. 39–40.
3. Сидорова И. С., Макаров И. О. Фетоплацентарная недостаточность: клиничко-диагностические аспекты.— М.: Знание-М, 2000.— 368 с.
4. Продукция цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, И. А. Крошклина и др. // *Цитокины и воспаление*.— 2006.— Т. 5, № 1.— С. 16–20.
5. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности.— М.: Изд-во РАМН, 2003.— 400 с.

**РОЛЬ ПОКАЗНИКІВ ІМУНІТЕТУ ВАГІТНИХ
ДЛЯ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

I. Ю. КУЗЬМІНА

Проведено дослідження щодо визначення цитокінів у пацієток у II триместрі вагітності. Виявлено, що імунні порушення за наявності ознак хронічної фетоплацентарної недостатності (ФПН) проявляються посиленням продукції ФНО- α й одночасним зниженням цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, що доводить їх роль для прогнозу ймовірного ризику розвитку ФПН.

Ключові слова: фетоплацентарна недостатність, цитокіни, вагітність.

**THE ROLE OF IMMUNITY INDICES OF PREGNANT
IN PROGNOSIS OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT**

I. Yu. KUZMINA

Investigation of cytokine level was done in patients in the 2nd trimester of pregnancy. It was revealed that immune disorders at presence of signs of fetoplacental insufficiency (FPI) manifested by increased production of TNF- α and simultaneous reduction of cytokines IL-4, IL-10, IL-13, which proves their role in prognosis of possible risk of FPI development.

Key words: fetoplacental insufficiency, cytokines, pregnancy.

Поступила 18.07.2012