

16. Стайнер Т. Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей /Пер. с англ. Ю. Э. Азимовой, В. В. Осиповой /М. Медицина; -2010; 37. [Stayner T.Dj. i soavt. Evropeyskie prinsipi vedeniya patsientov s naibolee rasprostranennimi formami golovnoy boli v obshey praktike. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey /Per. s angl. Yu.E. Azimovoy, V.V. Osipovoy /M. Meditsina; -2010; 37. (In Russ)]
17. Фролов Б.С., Пашковский В.Э., Курпатов В.И. Современные подходы к диагностике и лечению мигрени //Терра Медика Нова -2012; 2: 5-6. [Frolov B.S., Pashkovskiy V.E., Kurpatov V.I. Sovremennye podkhodi k diagnostike i lecheniyu migreni //Terra Medika Nova -2012; 2: 5-6. (In Russ)]
18. Goadsby, P. J. Migraine - current understanding and treatment / Goadsby P. J., Lipton R. B., Ferrari M. D. //New Engl. J. Med. - 2002; 346.

Поступило 07.06. 2019

УДК 618.39-089.888.177

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПОСРЕДСТВОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ

Саркисова Л.В., Эгамова С.К.

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Цель: Изучен цитокиновый профиль сыворотки крови женщин с ранними преждевременными родами, угрозой прерывания беременности и физиологической беременности.

Материал и методы: Установлены корреляционные связи между показателями цитокинового профиля исследуемых групп, дана характеристика наиболее значимых для исследуемой проблемы цитокинов. Содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ФНО, антагониста рецепторов интерлейкина-1 β, интерферона-альфа (ИФН-α), интерферона-гамма (ИФН-γ) определяли методом ИФА. Установлено, что при угрозе прерывания беременности содержание ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИФН- α, ИФН- β в сыворотке крови повышается в различной степени по сравнению с аналогичными величинами при физиологической беременности.

Вывод: Повышенный уровень показателя ИЛ-8 в сыворотке крови во время беременности указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера для ранней диагностики прерывания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, цитокины, хемокины, иммунный ответ.

SITOKINLARNING TEKSHIRUV NATIJALARIGA QARAB MUDDATDAN OLDINGI TUG'RUQ PROFLAKTIKASI

Sarkisova L.V., Egamova S.K.

Buxoro davlat tibbiyot instituti.

✓ Rezume,

Maqsad: Muddatdan oldin tug'ruq kuzatilgan ayollar qon zardobidagi sitokin holati o'rganildi.

Material va usullar: Tekshirilayotgan guruhlar ichidagi sitokin profilining ko'rsatkichlari o'rtasida korrelyatsion aloqalar o'rnatildi, o'rganilayotgan muammoga nisbatan eng muhim sitokinlarning xarakteristikasi amalga oshirildi. IL-1β, IL-6, IL-8, IL-2, TNF, IL-1β retseptorlarining antagonisti, interferon alfa (IFN-α), interferon-gamma (IFN-γ) IFA usuli bilan aniqlandi. Qon zardobida IL-1 β, IL-6, IL-8, IL-2, IFN-α, IFN-γ miqdori fiziologik homiladorlik paytida shunga o'xshash qiymatlarga nisbatan tahlikali homiladorlik paytida turli darajada ko'payishi aniqlandi.

Xulosa: Homiladorlik davrida qon zardobida IL-8 ko'rsatkichining ko'tarilishi homiladorlikning asoratlari rivojlanishidan dalolat beradi va homiladorlikni erta tashxislash uchun maxsus bo'lmagan marker sifatida ishlatilishi mumkin.

Kalit so'zlar: odatdagi homiladorlik, sitokinlar, xemokinlar, immun reaksiya.

PROPHYLAXIS OF PREMATURE BIRTHS BY CYTOKINES IDENTIFICATION

Sarkisova L.V., Egamova S.K.

Bukhara State Medical institute named after Abu Ali Ibn Sina.

✓ Resume,

The cytokine profile of blood serum of women with early premature births, threat of abortion and physiological pregnancy is investigated. Correlative relationship between indicators of cytokine profile within the investigated groups is established, characteristic of the most significant cytokines concerning the studied problem is performed. The content of IL-1β, IL-6, IL-8, IL-2, TNF, IL-1β retseptorlarining antagonisti, interferon alpha (IFN-α), interferon - gamma (IFN-γ) were defined by IFA method. It is established that content of IL-1 β, IL-6, IL-8, IL-2, IFN-α, IFN-γ in blood serum raises in various degree at threatened miscarriage in comparison with similar values at physiological pregnancy. The raised level of IL-8 indicator in blood serum during pregnancy indicates the development of complications of pregnancy and can be used as nonspecific marker for early diagnostics of miscarriage.

Keywords: habitual miscarriage, cytokines, chemokines, immune response.

Актуальность

Невынашивание беременности - проблема, значение которой не только не уменьшается со временем, но, пожалуй, даже возрастает. Среди различ-

ных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш, то есть гибель эмбриона или плода в раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки - неразвивающаяся беременность (далее НБ). Длительная задержка по-



гибшего эмбриона (плода) в матке на фоне угнетения её сократительной деятельности сопровождается высоким риском развития инфекционных и гемостазологических осложнений и может явиться причиной материнской смертности [1,2]. В МКБ-10 введена специальная рубрика: "Беременность с абортным исходом" (О 05), в которой выделены формулировка и код отдельных форм ранней патологии беременности. Согласно данной классификации, погибшее плодное яйцо - анэмбриония - представляет собой пустой зародышевый мешок вследствие аплазии или ранней резорбции эмбриобласта. Несостоявшийся выкидыш (погибшее плодное яйцо) - ранняя внутриутробная гибель и задержка плода в полости матки (О 02.0). Удельный вес данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высок: 10-20%. Выделяют критические периоды во время беременности, в которые плодное яйцо, эмбрион, плод особенно уязвимы для неблагоприятных воздействий: период имплантации (7-12 день), период эмбриогенеза (3-8 неделя), период формирования плаценты (до 12 недель), период формирования важнейших функциональных систем плода (20-24 неделя). Внутриутробная задержка погибшего плода или эмбриона является основной причиной возникновения синдрома мертвого плода [3]. Актуальность данной проблемы диктует необходимость изучить причины и разработать мероприятия по снижению и профилактике развития.

Целью исследования явилось изучение роли цитокинов при НБ в сроке 22-28 недель. Для этого было изучено содержание цитокинов в сыворотке крови при осложненной беременности (n = 69), в том числе клинически выраженной угрозе прерывания беременности (n = 41), преждевременных родах (ПР) плодом с экстремально низкой массой тела (n = 48).

Материал и методы

Было обследовано 130 беременных женщин, которых разделили на 3 клинические группы: 1-я группа - 41 женщина с ПР с экстремально низкой массой плода (ЭНМТП) в сроке 22-27 недель, 2-я группа - 48 женщин с угрозой прерывания беременности в сроке 22-27 недель, после проведенного курса сохраняющей терапии беременность сохранена и закончилась родами в срок у 41-й женщины, а у семи женщин ПР в сроке 30-34 недели, 3-я группа - 41 женщина с физиологически протекающей беременностью в сроке 22-27 недель (n = 41). Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая у всех беременных и родильниц на 1-3-и сутки после ПР в сроке 22-27 недель. Содержание интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , -6, -8, -2, ФНО, антагонист рецепторов интерлейкина-1 β , интерферон-альфа (ИФН- α), интерферон-гамма (ИФН- γ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Мультискан (Лабсистемс), Финляндия. При анализе полученных результатов был использован метод непараметрической статистики в связи с распределением, отличным от нормального, с целью статистического изучения связи между показателями цитокинового профиля использовался также непараметрический метод - ранговая корреляция Спирмена. Дан-

ные представлены в виде Ме (Q1-Q3), где Ме - медиана, Q1 - нижний квартиль, Q3 - верхний квартиль[4].

Результат и обсуждение

В результате исследования стало очевидным, что уровень про- (ИЛ-8, -2, -1РА, -1 β , -6, ФНО, ИФН- γ , ИФН- α) и противовоспалительных (ИЛ-6, -4) цитокинов в группах женщин с ПР с ЭНМТП и с угрозой прерывания беременности в сроке 22-27 недель определенно отличается от такового при физиологической беременности.

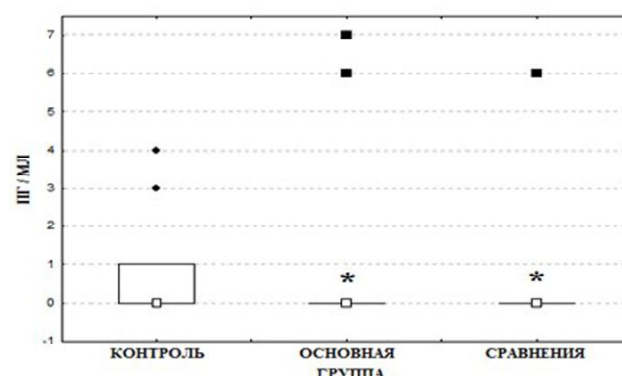


Рис. 1. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови женщин исследуемых групп,

* - статистически значимые различия с группой "Контроль"

При угрозе прерывания беременности наиболее выраженное увеличение уровня обнаружено для ИЛ-8 (в 16 раз) и ИЛ-2 (в 12 раз), ИЛ-1РА (в 2 раза). В незначительной степени изменилось количество ИЛ-1 β , -6, -4. Основное действие ИЛ1 β направлено на индукцию синтеза клетками молекул адгезии и ряда цитокинов, таких как ИЛ-2, -6, -8 и ФНО, запускающих каскад воспалительных реакций. В основной группе беременных относительно значений контрольной группы обнаружено существенное статистически значимое увеличение уровней ИЛ-8 и -2 (рис. 1), играющих пусковую роль в механизме родов [5]. Значительное повышение ИЛ-8 при преждевременных родах плодом с ЭНМТ в нашей работе указывает на то, что это может являться прогностическим признаком исхода беременности.

В послеродовом периоде в сыворотке крови показатели ИЛ-8 и -2 выросли (в 25 раз), ИЛ6 (в 4 раза), ИЛ-1РА (в 2 раза). Незначительно изменились ИЛ-1 β , ?4 (рис. 2). Значительно выросли показатели ИФН- α (в 6 раз), ИФН- γ (в 2,5 раза).

Интерес представляет значимо сниженный уровень ФНО- α в основной группе по сравнению с физиологически протекающей беременностью. При физиологическом течении беременности содержание в крови ФНО- α повышается к концу второго - началу третьего триместра беременности, обеспечивая контроль за пролиферацией клеток плаценты соответственно нормальному развитию плода [6]. Низкий уровень ФНО- α , возможно, вносит дополнительный вклад в дисрегуляцию нормального течения беременности и развития плода. Выраженные изменения в основной группе исследуемых выявлены и в содержа-

нии ИФН γ , превышавшего значения третьей группы (в 2,5 раза), в содержании ИФН- α значимых отличий между группами не выявлено. Основными продуцентами ИФН- γ являются активированные как вирусами, так и бактериями CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-лимфоциты [7,8]. По данным ряда авторов, избыточная продукция ИФН- γ подавляет секрецию эпителиоцитами матки

факторов роста, необходимых для пролиферации и дифференцировки трофобласта. Учитывая, что провоспалительные цитокины, формирующие воспалительный процесс, преобладают над регуляторными цитокинами, можно сделать выводы о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Корреляции Спирмена показателей цитокинов у женщин исследуемых групп

Сопоставляемые показатели	I группа (n=41)	II группа (n=48)	III группа (n=41)
ИЛ-16 / ФНО- α	0,512 p = 0,045	1,26 p = 0,97	1,322 p = 1,22
ИЛ-16 / ИЛ-8	0,687 p = 1,038	0,41 p = 0,055	0,51 p = 0,042
ИЛ-1 RA / ФНО- α	0,53 p = 0,038	1,26 p = 0,778	1,322 p = 1,08
ИФН- α / ФНО- α	0,48 p = 0,063	1,26 p = 1,04	1,322 p = 1,2
ИЛ-2 / ИЛ-6	0,26 p = 1,21	0,196 p = 0,446	0,47 p = 0,065
ИЛ-2 / ФНО- α	0,512 p = 0,063	1,26 p = 1,245	1,322 p = 1,273

При проведении анализа зависимостей исследуемых показателей цитокинового профиля сыворотки крови беременных были выявлены статистически значимые корреляции (см. табл.). Так, в основной группе исследуемых наблюдалась умеренная корреляция между уровнем ИЛ-1 β и ФНО- α ($r = 0,387$; $p = 0,034$); между содержанием рецептора к ИЛ-1RA и ФНО- α ($r = 0,399$; $p = 0,029$), а также между ИФН- α и уровнем ФНО- α ($r = 0,364$; $p = 0,048$). При этом не имели места данные статистической взаимосвязи, как в контрольной группе, так и в группе сравнения, вероятно, вследствие того, что родоразрешение в основной группе происходило в конце второго - начале третьего триместра, в связи с этим в основной группе исследуемых отсутствовали корреляции между уровнем ИЛ-1 β и -8, имеющие место в контрольной группе и группе сравнения ($r = 0,328$; $p = 0,044$; $r = 0,385$; $p = 0,032$). Полученные данные свидетельствуют о том, что при угрозе прерывания беременности содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови изменяются разнонаправлено [9,10].

Выводы

1. У беременных женщин с угрозой прерывания и прервавшейся беременностью ФНО- α имеет тенденцию к снижению, что может служить прогностическим признаком угрозы прерывания.
2. Определение повышенного показателя ИЛ-8 в сыворотке крови во время беременности может улучшить раннюю диагностику прерывания беременности.
3. Угроза прерывания беременности развивается на фоне нарушения баланса про- и противовоспалительных ИЛ. Так отмечается значительное повышение

ИЛ-8 и -2 при незначительных сдвигах показателей ИЛ-1 β , -6, -4.

4. При преждевременных родах с ЭНМТП и угрозе прерывания беременности в разы увеличиваются показатели ИФН- α , - γ .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авруцкая В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности : /автореф. дис.... д-ра мед. наук / В. В. Авруцкая. - ФГУ РНИИАП; 2012.
2. Краснополянский В.И. [и др.]. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): пособие для врачей / В. И. Краснополянский [и др.]. - М., 2013; - Вып. 3.
3. Мельникова С.Е. [и др.]. Невынашивание беременности : учебное пособие / С. Е. Мельникова [и др.]. - СПб., 2012; 17.
4. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. - М. : ГЕОТАР-Медиа; 2010; 117-118.
5. Сухих Г. Т. Иммунология беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько. - М. : Изд-во РАМН; 2010; 248-256.
6. Сухих Г. Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Иммунология. 2013; 9(2): 103-108.
7. C. Chan [et al.] A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis / C. Chan [et al.] // Brit. J. Ophthalmol. 2014; 88: 1506-1509.
8. Новикова В.А. и др. Современные представления об особенностях преждевременных родов. /Новикова В.А. и др. //Современные проблемы науки и образования. 2017; 2: 70-76.
9. Aly H, Hoffman H., El-Dib M., Said L., Mohamed M. Factor affecting length of stay in late preterm infants: an US national database study // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2014; 20: 1-7.
10. Araujo B.F., Zatti H., Coelho M.B., et al. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late preterm newborn infants. // J Pediatr (RioJ). 2012; 88(3): 259-266.

Поступила 07.06. 2019