

СООТНОШЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Дустова Н.К., Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж.,

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Исследовано содержание про- (ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста у 60 беременных с варикозной болезнью вен органов малого таза в сроках от 10 до 41 недель. При изучении продукции цитокинов у пациенток всех групп было выявлено, что у беременных основной группы уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 возрастал на 1,8 и 2,4 раза соответственно, а содержание ИЛ-10 снизилось практически в 1,4 раза, тогда как уровень сосудистого эндотелиального фактора роста был увеличен до 1,3 раза. Повышение уровня провоспалительных цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста указало на воспалительный характер изменений в венозной сосудистой стенке, что привело к ее деструкции и варикозной дилатации.

Ключевые слова: про- и противовоспалительные цитокины, сосудистый эндотелиальный фактор роста, варикозная болезнь.

SURUNKALI VENOZ YETISHMOVCHILIGI MAVJUD AYOLLARDA SITOKINLAR VA TOMIR ENDOTELIAL O'SISH FAKTORINING HOLATI.

Dustova N.K., Ixtiyarova G.A., Aslonova M.J.,

Buxoro davlat tibbiyot instituti.

✓ Rezyume,

Venoz yetishmovchiligi bo'lgan homilador ayollarda Pro (IL-1, IL-6) va yallig'lanishga qarshi (IL-10) sitokinlar va qon tomir endotelial o'sish koeffitsienti homiladorlikning 10 dan 41 haftagacha chanoq a'zolarining varikoz tomirlari bo'lgan 60 ta homilador ayollarda o'rganildi. Barcha guruhli bemorlarda sitokinlar ishlab chiqarishni o'rganilganda, homilador asosiy guruhda yog' kislotasi darajasi 1,8% dan ozroq ekanligi aniqlandi. Endotelial o'sish koeffitsienti 1,3 martagacha oshdi. Yallig'lanishga qarshi sitokinlar va qon tomir endotelial o'sish koeffitsienti darajasining ortishi venoz tomir devoridagi o'zgarishlarning yallig'lanish xususiyatini ko'rsatdi, bu esa uning yo'q qilinishiga va varikozning kengayishiga olib keldi.

Kalit so'zlar: sitokinlar, qon tomir endotelial o'sish omili, varikoz kengaygan tomirlar.

STATUS OF CYTOKINES AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Dustova N.K., Ihtiyarova G.A., Aslonova M.J.,

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

The state of pro (IL-1, IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines and vascular endothelial growth factor was studied in 60 pregnant women with varicose veins of the pelvic organs in periods of 10 to 41 weeks. During studying the production of cytokines in patients with all groups, it was found that in the case of the pregnant main group, the level of fatty acid was a little less than 1.8%. Endothelial growth factor was detected increased up to 1.3 times. An increase in the level of pro-inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor indicated the inflammatory nature of the changes in the venous vascular wall, which led to its destruction and varicose dilatation.

Key words: pro- and anti-inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor, varicose veins.

Актуальность

В настоящее время доказано, что состояние локальной иммуносупрессии, которое необходимо для нормального течения беременности, приводит к формированию защитного барьера и не допускает наступления отторжения наполовину чужеродного плода, что обуславливается ограничением активности естественных киллеров, макрофагов и активацией супрессорных клеток. Результаты исследований последних лет указывают на то, что во многих процессах, происходящих в пределах фетоплацентарного комплекса, основную роль могут играть цитокины, которые участвуют в регуляции нормального развития плода, и в реализации механизмов осложненного

течения беременности [1,3]. Согласно сведениям теории иммуотрофизма, благополучность протекания беременности зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов. На основании данных различных публикаций и результатов исследований, выявлено что ИЛ-1 β является центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций. В материнском организме связывание ИЛ-1 β с рецепторами необходимо для имплантации плодного яйца. Вместе с этим, ИЛ-1 β способствует развитию плода, стимулирует пролиферацию клеток, которая, следовательно, образует плацентарный барьер. Преждевременное рождение плода наступает особенно в тех случаях, когда как ИЛ-1 β способствует стимуляции продукции простагландинов [5,11].

При всем при этом нормальное течение процессов имплантации, роста и развития эмбриона возможно только при состоянии локальной иммуносупрессии и преобладании в децидуальной ткани и сыворотке крови противовоспалительных цитокинов таких как ИЛ-4 и ИЛ-10. Известно, что для нормального течения беременности цитокиновый баланс должен перемещаться в сторону иммуносупрессорных Th-2 цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ТГФ- β), которые ингибируют реакции клеточного иммунитета, стимулируют стероидогенез (прогестерон, ХГ) и воздействуют на выработку блокирующих антител. Особенно, ИЛ-4 ингибирует простагландин и цитокиновую продукцию моноцитов, таким образом, регулирует активацию моноцитов и Т-клеточную цитотоксичность [9,10]. Во время проведения экспериментальных исследований на животных было доказано, что ингибция продукции ИЛ-10 на ранних сроках вызывает прерывание беременности [7,11].

Нормальное развитие плаценты и его рост зависит от инвазии трофобласта, связанной с васкулогенезом и ангиогенезом [2, 6]. Кроме того, в основе полноценной инвазии трофобласта в I-II триместрах гестации лежит дилатационная трансформация спиральных артерий в маточно-плацентарной области, по поводу чего кровоток в области плацентарного ложа становится оптимальным [4]. Васкулогенез - это эмбриональный процесс, в котором из дифференцированных эндотелиальных клеток формируются первичные капиллярные сети, тогда как ангиогенез включает в себя результат процессов ремоделирования, развитие новых сосудов из этой первичной сети [4, 7].

Активация плацентарного ангиогенеза провоцируется спектром факторов роста, таких как проангиогенными и антиангиогенными свойствами [3]. К проангиогенным факторам роста относятся васкулярный (сосудистый) эндотелиальный фактор роста (СЕФР) и плацентарный фактор роста (ПФР). Цитотрофобласт плаценты является источником проангиогенных факторов роста, а высвобождение растворимых рецепторов-1 сосудистого эндотелиального фактора роста (рСЕФР-1) наиболее встречается в клетках эндотелия сосудов [4]. Главное свойства СЕФР является миграция эндотелиоцитов и ремоделирование сосудистого русла, тогда как сам СЕФР продуцируется эндотелием сосудов [3, 8]. ПФР во II триместре улучшает условия инвазии трофобласта, стимулируя синтез трофобластической ДНК и увеличивая количество клеток трофобласта [1, 5]. рСЕФР-1 является высоко-аффинитивным рецептором "ловушкой", который вызывает блокаду СЕФР и ПФР, тормозя формирование новых кровеносных сосудов и способствуя созреванию уже сформированных. Однако баланс между проангиогенными факторами СЕФР и ПФР в основном регулируется содержащимся в плаценте кислородом [1, 9].

Цель исследования. Оценить состояние про- (ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста у беременных с варикозной болезнью вен органов малого таза.

Материал и метод

Обследованы 60 беременных женщин в сроках от 10 до 41 недель беременности, проживающих в городе

Бухаре и Бухарской области. Обследованные беременные были разделены на 2 группы в зависимости от локализации варикозно расширенных вен;

- Основную группу составили 30 беременных с варикозно расширенными венами нижних конечностей и органов малого таза;

- контрольную группу составили 30 женщин практически с физиологическим течением беременности.

Иммунологические показатели исследовали в сыворотке крови. Кровь брали из локтевой вены в I, II, III триместрах беременности. Количественное определение ангиогенных маркеров СЕФР (в пг/мл), а также провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 осуществлялось в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ЕЛИСА) с использованием тест-систем/наборов фирмы "Р&Д Системс Кунтикине" (США). СЕФР определяли с помощью наборов Бендер Медсистемс (США).

Результат и обсуждения

Большинство беременных с ВБ были в возрасте от 22 до 35 лет и средний возраст в основной группе составлял $29,5 \pm 1,3$ лет, а в группе контроля - $26,2 \pm 1,1$ лет. В соответствии с возрастом, также нами проведено определение цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста в крови у женщин с физиологическим течением беременности и варикозной болезнью.

При изучении продукции цитокинов у пациенток всех групп было выявлено, что у беременных основной группы уровень провоспалительного цитокина-1 был выше на 1,8 раза по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). Такая же картина наблюдается в секрети ИЛ-6, которая увеличилась в 2,4 раза ($P < 0,05$). Содержание ИЛ-10 снизилось практически в 1,4 раз у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Такая тенденция сохранилась на протяжении всей беременности. В III триместре содержание ИЛ-1 в сыворотке крови возросло на 2,3 раза у пациенток с ВБ по сравнению с контрольной ($P < 0,05$).

Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.) повышают проницаемость клеточных мембран, активируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, способствуют увеличению отечности тканей и в настоящее время являются маркерами тяжести любого воспалительного процесса.

По данным Д.Д. Нефедова, В.А. Линде 2015г. ИЛ-1 и ИЛ-6 обладают активностью в отношении эндотелиальных клеток сосудов. Так, эндогенный ИЛ-1 β снижает продолжительность жизни клеток эндотелия. ИЛ-6 в небольших количествах и при кратковременном воздействии стимулирует образование сосудов. Однако длительное воздействие или повышение концентрации этих цитокинов вызывают торможение пролиферации и апоптоз клеток эндотелия, что может привести к нарушению микроциркуляции в сосудах, так и в ткани плаценты, что вполне совпадают с нашими исследованиями.

Таким образом, высокий уровень провоспалительных цитокинов при ВБ свидетельствует об активации гуморального фактора иммунной системы, т.к. высвобождение иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций (ИЛ-1, ИЛ-6), характеризует прежде всего

Уровень цитокинов и факторов роста крови у беременных с ВБ

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
ИЛ – 1		
I триместр	121,2 ± 0,81*	67,3 ± 1,21
II триместр	88,3 ± 0,94**	62,2 ± 1,14
III триместр	214,2 ± 5,89*	93,3 ± 1,04
ИЛ – 6		
I триместр	78,3 ± 0,94*	32,7 ± 0,52
II триместр	84,7 ± 0,88*	46,8 ± 0,31
III триместр	103,8 ± 3,44*	56,9 ± 2,03
ИЛ – 10		
I триместр	28,3 ± 0,58**	39,9 ± 0,58
II триместр	38,1 ± 1,14*	42,1 ± 0,82
III триместр	42,6 ± 0,27*	58,4 ± 0,52

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов. Полученные результаты проведенных исследований позволяют сделать заключение о том, что сохранение динамического равновесия в системе цитокинов играет важную роль для нормального развития беременности.

Общеизвестным фактом является, то что при венозной болезни женщин особое место занимает фетоплацентарная недостаточность, основными причинами которой является выраженная воспалительная реакция всего организма, в том числе и

матки, и плаценты. В патогенезе развития ВБ и заболеваний сосудов особое место отводится медиаторам воспаления, особенно про- и противовоспалительным, таким как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 и СЕФР.

При изучении уровня сосудистого эндотелиального фактора роста было выявлено его возрастание у беременных с ВБ до 1,3 раза в течение беременности по сравнению с контрольной группой (P<0,05) (таблица 2)

Таблица 2

Содержание концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста в крови (M+m)

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
I триместр	123,4 ± 9,12*	91,84 ± 4,58
II триместр	144,09 ± 15,7*	103,29 ± 11,6
III триместр	164,09 ± 11,6*	109,73 ± 8,24

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

Полученные результаты позволили нам предположить, что рост СЕФР в периоды беременности связан с наличием "раневой поверхности эндотелия варикозных сосудов" и активным включением механизмов ангиогенеза, необходимых для заживления, т.е. реэпителизацией и восстановлением эндотелиального слоя. При этом очевидно, что с увеличением срока гестации увеличивается и компрессия сосудов, что приводит к нарушению функции эндотелия варикозно расширенных вен. Таким образом, при хронической венозной недостаточности, особенно при ее тяжелой форме, выявлено нарушение цитокинового баланса с тенденцией направленности по Th1-типу, ускорением процессов межклеточного взаимодействия, нарушением эффекторной функции иммунокомпетентных клеток, что способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

Выводы

1. Установлено, что варикозная болезнь у беременных характеризуется с участием иммунной

системы, дисбалансом цитокинов, повышением уровня про- и снижением уровня противовоспалительных цитокинов.

2. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, нарушения в клеточном и гуморальном звене иммунитета указывают на воспалительный характер изменений в венозной сосудистой стенке, что приводит к ее деструкции и варикозной дилатации.

3. Увеличение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста в периоды беременности связано с "раневой поверхности эндотелия варикозных сосудов" и активацией механизмов ангиогенеза, которая необходима для реэпителизации и восстановления эндотелиального слоя.

Изучение характера иммунного ответа у беременных с ХВН на системном уровне позволяет разработать прогностические критерии способов родоразрешения, понять механизм развития воспаления в венозных сосудах, объяснить развитие осложнений в родах и послеродовом периоде у родильниц, позволяет прогнозировать возможные акушерские осложнения и предложить самый эффективный и безопасный метод самопроизвольного родоразрешения через естественные родовые пути.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гус А.И., Хамошина М.Б., Бачурина С.М. Особенности иммунного ответа и цитокинового статуса при варикозной болезни вен малого таза у женщин // Бюллетень ВСНЦ со РАМН, 2013, 6 (94) - С.19-23.
2. Джобава Э.М., Степанян А.В., Панайотиди Д.А. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни // Акушерство гинекология репродуктология Москва 2011; №4(5). -С. 13-19.
3. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К. Прогностическая ценность цитокинов у женщин с варикозной болезнью при фетоплацентарной недостаточности. Доктор ахборотномаси № 4 - 2019 Самарканд 90 - 94.
4. Ихтиярова Г.А., Курбонова З.Ш. Прогностическая ценность цитокинов у женщин с варикозной болезнью при фетоплацентарной недостаточности // Вестник врача / Доктор ахборотномаси Самарканд 2019; №4 - С. 32-34
5. Клигуненко Е.Н., Волкв О.А. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у беременных в третьем триместре // Медицина неотложных состояний 2013; №6(53) -С. 162-165
6. Лысяк Д.С., Штель Н.Н. Роль плацентарных факторов ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности у беременных женщин с маточным кровотечением // Бюллетень №43 Москва 2013; -С. 92-96
7. Макаров О.В., Козлов П.В., Кузнецов П.А. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности // Вестник РГМУ 2014; №4, -С. 34-37
8. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России 2013; -С. 16-20.
9. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода // Казанский медицинский журнал, 2015 г., №2 (96) -С. 221-223
10. Яковлева Н. Ю., Хазова Е. Л., Васильева Е. Ю. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Оригинальная статья: Артериальная гипертензия Москва 2016; №22 (5) - С. 488-494.
11. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women. Central asian journal of pediatrics - 2(2)2019-С.87-96.

Поступила 09.02. 2002