

## СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ У РОЖЕНИЦ С ДИСКООРДИНИРОВАННОЙ И ЧРЕЗМЕРНО СИЛЬНОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ

*О.А. Кузьмина*

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

### РЕЗЮМЕ

Проведено исследование состояния иммунологических факторов и цитокинов у рожениц с дискоординированной (ДРД) и чрезмерно сильной родовой деятельностью (ЧРД). Показано, что при ДРД и ЧРД происходит значительное увеличение концентрации цитокинов и аутоантител к тканевому фактору (ФТФ) в периферической крови рожениц, нарушаются процессы иммунной супрессии, приводящие к угнетению Т-клеточного звена иммунитета, увеличению уровня IgG, и снижению содержания IgM.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитокины, иммунологические факторы, дискоординированная и чрезмерно сильная родовая деятельность

Профилактика и лечение патологии сократительной деятельности матки (СДМ) является наиболее важной и до настоящего времени нерешенной проблемой современной акушерской науки, от решения которой зависит снижение перинатальных потерь и материнской смертности. Существенное значение в развитии родового акта имеют состояние центральной нервной системы (ЦНС) и нейро-иммуно-эндокринной сферы роженицы, которые принимают участие в регуляторных механизмах СДМ [1]. Большое значение в иммунологических взаимоотношениях и коагуляционных свойствах гестационного процесса имеют цитокины [2]. Иммунная система играет ведущую роль в поддержании нормальных биологических взаимоотношений между матерью и плодом, обеспечивает условия для развития фетоплацентарного комплекса, течения гестационного процесса и родового акта [3]. Установлены закономерности обмена гормонов, ферментов и биологически активных веществ во время родового акта, изучены рецепторы половых стероидов в миометрии при физиологическом течении беременности [4, 5]. Несмотря на большое количество работ по изучению СДМ многие аспекты этой проблемы далеки от разрешения. Особый интерес представляют исследования по изучению состояния клеточного и гуморального звена иммунитета, а также цитокинов при нарушении СДМ.

Целью исследования явилось изучение особенностей продукции цитокинов и состояния иммунологических факторов в крови рожениц при дискоординированной (ДРД) и чрезмерно сильной родовой деятельности (ЧРД). Рассматриваемая проблема является частью диссертационных

исследований, проводимых в рамках комплексной государственной программы «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики в перинатальній охороні плоду та порушенні репродуктивної функції» (№ держреєстрації 0198002629) и выполнена согласно плану научных исследований кафедры акушерства и гинекологии №1 Харьковского государственного медицинского университета.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 55 рожениц с нарушением СДМ, из которых, у 26 наблюдалась ДРД – 1 группа и у 29 ЧРД – 2 группа. Контрольную группу составили 35 рожениц, у которых родовый акт протекал нормально, без нарушения СДМ. В условиях стационара во время беременности все женщины подвергались полному клиническому обследованию с проведением общепринятых и специальных лабораторных и инструментальных методов исследования, при необходимости консультировались врачами других специальностей.

Диагноз аномалий родовой деятельности устанавливали на основании клинических данных, данных партограммы и с помощью наружной гистерографии. Было проведено изучение иммуноглобулинов классов G, M, A в кров рожениц с помощью реакции Манчини, а также антител к тканевому фактору [5]. Иммунные клетки определяли по реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Содержание интерлейкинов изучали с помощью набора реагентов ТВВ «Протеиновый набор» (Россия) на иммуноферментном анализаторе открытого типа АИФ-Ц-01С.

Результаты проведенных исследований подвергали статистической обработке с

использованием стандартной программы «Медстат» для обработки медико-биологической информации. Рассчитывали среднее (M) и его ошибку (m). Достоверность различий между сравниваемыми группами определялись по таблицам Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины с нарушением СДМ были в возрасте от 18 до 43 лет, из них первородящих было 38 и повторнородящих – 17. Беременные с ДРД и ЧРД имели разнообразную акушерскую, гинекологическую и экстрагенитальную патологию. Во всех группах беременных с ДРД и ЧРД наибольший процент составляют гестозы II половины беременности, помимо этого, часто встречается угроза преждевременных родов и анемии беременных. Из гинекологической патологии наиболее часто встречались воспалительные заболевания женских половых органов и нарушения овариально-менструального цикла. Эти данные подтверждают то, что на характер родовой деятельности существенное влияние оказывают нарушения менструальной функции и перенесенные воспалительные процессы женских половых органов. Экстрагенитальная патология существенного влияния на развитие ДРД и ЧРД существенного влияния, по-видимому, не оказывала, так как встречалась в единичных случаях у обследованного контингента рожениц.

Проведено исследование эфферентного звена иммунного ответа – продукция антител (в частности, аутоантител к тканевому фактору) и содержание иммуноглобулинов G, M, A в материнской крови во всех исследуемых группах рожениц. При ДРД у рожениц наблюдается пятикратное увеличение антителообразования ( $p < 0,001$ )

по сравнению с нормально протекающей беременностью. На этом фоне у них в крови снижалась концентрация IgM по сравнению со здоровыми беременными ( $p < 0,05$ ). В содержании иммуноглобулинов классов G и A в крови женщин в норме и при патологии статистически значимых различий не обнаружено.

При ЧРД также выявлялась повышенная концентрация аутоантител к тканевому фактору, которая статистически отличалась от женщин с нормально протекающей беременностью ( $p < 0,01$ ). При этом обнаружено уменьшение уровня IgM ( $p < 0,01$ ), тогда как увеличение уровня IgG и снижение IgA было недостоверным ( $p > 0,05$ ). Таким образом, ДРД и ЧРД сопровождаются повышенным образованием антител к тканевому фактору и снижением концентрации IgM в материнской крови.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что при нарушениях СДМ, в плаценте формируется особая макрофагальная система, которая регулирует не только иммунные взаимоотношения плода и материнского организма, но и обеспечивает иммунологическую толерантность, направленную на нормализацию взаимоотношений в системе мать-плацента-плод при ДРД и ЧРД. На наш взгляд триггерами нарушения в маточно-плацентарном кровообращении являются иммунологические факторы, создающие условия для гиперпродукции цитокинов. Цитокины, с одной стороны, являются индукторами прокоагулянтной активности сосудистого эндотелия маточно-плацентарного бассейна, а с другой – развивают и изменяют течение гемостатических реакций на всех этапах, включая продукцию антикоагулянтов, выработку антител и пр. (табл. 1).

Таблица 1  
Концентрация суммарных аутоантител к тканевому фактору и иммуноглобулинов в периферической крови рожениц, при ДРД и ЧРД (M±m)

Антитела	Периферическая кровь женщин		
	1-я группа (роженицы с ДРД)	2-я группа (роженицы ЧРД)	3-я группа (роженицы с нормальной РД)
	n=26	n=29	n=35
αАТ к тканевому фактору, мг/мл	164,3±14,1*	33,4±4,1*	35,1±7,9
IgG, мг/мл	25,5±2,8*	11,8±2,0	27,5±3,5
IgA, мг/мл	2,9±0,6	5,5±1,1	2,0±0,7
IgM, мг/мл	0,6±0,1*	1,1±0,1*	2,2±0,5

\* Статистически значимая разница между показателями в группах рожениц с нормальной РД, ДРД и ЧРД:  $p < 0,05$

Наряду с гуморальными факторами мы исследовали содержание субпопуляций лимфоцитов в крови наблюдавшихся рожениц. Результаты исследования представлены в табл. 2. Нами установлено, что при

нормальной родовой деятельности у женщин происходит незначительное уменьшение клеток, несущих CD4+ и некоторое увеличение CD8+ ( $p > 0,05$ ). Эти сдвиги сказываются на соотношении CD4+/CD8+,

которое уменьшалось при физиологической родовом акте до уровня  $1,1 \pm 0,1$ , в то время, как во время развития ДРД оно составило  $1,31 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ ). Развитие ЧРД более сильно отражается на содержании иммунокомпетентных клеток. При данной патологии отмечалось снижение хелперно-индуцирующих клеток CD4+ по сравнению с женщинами 3-й группы ( $p < 0,05$ ), что

приводило уменьшению соотношения CD4+/CD8 ( $p < 0,01$ ). На этом фоне выявлено увеличение числа зрелых В-лимфоцитов с маркерами CD22+ относительно 3-й группы рожениц ( $p < 0,05$ ).

Нами исследовано состояние цитокинов в периферической крови у родильниц исследуемых групп (табл. 3).

Таблица 2

Содержание субпопуляций лимфоцитов при ДРД и ЧРД (безразмерные единицы,  $M \pm m$ )

Субпопуляции лимфоцитов	Периферическая кровь женщин		
	1-я группа (роженицы с ДРД)	2-я группа (роженицы ЧРД)	3-я группа (роженицы с нормальной РД)
	n=26	n=29	n=35
CD3+	$61,4 \pm 4,1^*$	$63,4 \pm 3,2$	$59,4 \pm 3,2$
CD4+	$39,9 \pm 2,0$	$32,8 \pm 1,3^*$	$35,8 \pm 1,3$
CD8+	$30,3 \pm 2,1$	$35,5 \pm 1,7$	$34,6 \pm 2,4$
CD16+	$12,1 \pm 1,9$	$30,6 \pm 2,4$	$14,9 \pm 2,2$
CD22+	$33,9 \pm 2,1^*$	$35,2 \pm 2,5^*$	$27,6 \pm 2,4$
CD4+/CD8+	$1,31 \pm 0,1$	$0,92 \pm 0,3^*$	$1,1 \pm 0,3$

\* Статистически значимая разница между показателями в группах рожениц с нормальной РД, ДРД и ЧРД:  $p < 0,05$

Таблица 3

Концентрация цитокинов (пкг/мл) в периферической крови при ДРД и ЧРД ( $M \pm m$ )

Цитокины	Периферическая кровь Женин		
	1-я группа (роженицы с ДРД)	2-я группа (роженицы ЧРД)	3-я группа (роженицы с нормальной РД)
	ИЛ-1 $\alpha$	$26 \pm 4^*$	$96 \pm 7^*$
ИЛ-1 $\beta$	$8 \pm 2$	$7 \pm 2$	$10 \pm 3$
ИЛ-8	$54 \pm 7^*$	$155 \pm 11^*$	$98 \pm 6^*$
TNF $\alpha$	$92 \pm 6^*$	$328 \pm 19^*$	$16 \pm 3$

\* Статистически значимая разница между показателями в группах с физиологической беременностью и ХГП:  $p < 0,001$ .

При ДРД по сравнению с родильницами 3-1 группы, отмечается повышение концентрации ИЛ-1 $\alpha$  в периферической крови на 216% (с  $12 \pm 3$  до  $26 \pm 4$ ,  $p < 0,001$ ), TNF $\alpha$  на 575% (с  $16 \pm 3$  до  $92 \pm 6$ ,  $p < 0,001$ ) и уменьшение содержания ИЛ-8 на 41% (с  $98 \pm 6$  до  $54 \pm 7$ ,  $p < 0,001$ ).

При ЧРД в периферической крови резко увеличивается содержание ИЛ-1 $\alpha$  по сравнению с группой здоровых беременных ( $96 \pm 7$ ,  $p < 0,001$ ) и ИЛ-8 ( $155 \pm 11$ ,  $p < 0,001$ ), а также TNF $\alpha$  ( $328 \pm 19^*$ ).

Высокий уровень ИЛ-1 и TNF $\alpha$  в периферической крови у рожениц с ДРД и ЧРД, отражает степень повышенной антигенной нагрузки, которая приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера плода и может играть определенную роль в патогенезе перинатального поражения центральной нервной системы новорожденного.

## ВЫВОДЫ

Из представленных выше данных, можно сделать вывод, что признаками нарушения СДМ в виде ДРД и ЧРД является значительное увеличение концентрации цитокинов и аутоантител к тканевому фактору в периферической крови рожениц. При этом нарушаются процессы иммунной супрессии, приводящие к угнетению Т-клеточного звена иммунитета, увеличению уровня IgG, и снижению содержания IgM. Полученные данные позволят подбирать медикаментозные средства для коррекции ДРД и ЧРД с учетом коррекции содержания иммунологических факторов и цитокинов у родильниц с нарушениями СДМ.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в подборе медикаментозных средств с целью коррекции ДРД и ЧРД, путем нормализации иммунологического статуса беременных и рожениц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамчук В.С., Маляр В.А., Поличко Д.М., та ін. // Наук.вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". - 2000. - Вип.11. - С. 249-250.

2. Газазян М.Г. // Вест. Рос. асоц. акуш-гинекологів. - 1999. - № 4. - С. 38-41.
3. Запорожан В.М., Бажора Ю.І., Годзісва І.М. // Інтегративна антропологія. - 2003. - № 2. - С. 20-28.
4. Краснопольський В.И., Сергеев П.В., Гаспарян Н.Д. и др. // Акуш. и гинеколог. - 2000. - № 2. - С.20-21.
5. Sacks G.P., Redman C.W.G., Sergeant I.L. // Clin. Experim. Immunol. - 2003. - Vol.131. - № 3. - P. 490-497.

## СТАН ІМУНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ТА ЦИТОКІНІВ У ПОРОДІЛЬ З ДИСКООРДИНОВАНОЮ ТА НАДМІРНО СИЛЬНОЮ ПОЛОГОВОЮ ДІЯЛЬНІСТЮ

*О.А. Кузьміна*

Харківський державний медичний університет, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження стану імунологічних факторів та цитокінів у породіль з дискоординованою (ДПД) та надмірно сильною пологовою діяльністю (НРД). Показано, що при ДПД та НРД значно зростає концентрація цитокінів та аутоантитіл до тканинного фактору (FIII) у периферійній крові породіль, порушуються процеси імунної супресії, які призводять до пригнічення Т-клітинного ланцюжка імунітету, збільшенню рівня IgG, та зменшенню вмісту IgM.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цитокіни, імунологічні фактори, дискоординована та надмірно сильна пологова діяльність

## STATE OF THE IMMUNOLOGICAL FACTORS AND CYTOKINES AT THE PARTURIENT WOMEN WITH DISCOORDINATION AND EXCESSIVELY STRONG LABOR ACTIVITY

*O.A. Kuzmina*

Kharkov State Medical University, Ukraine

---

### SUMMARY

The research of a state of the immunological factors and cytokines at the parturient women with discoordination and excessively strong labor activity is carried out. It is shown, that at (DLA) and (ESA) there is a substantial growth of concentration cytokines and autoantibodies to the histic factor (FIII) in a periphery blood of the parturient women, the processes immune suppression, resulting in to an oppression T-cells of a link of immunodefence, augmentation of a level IgG, and drop of the contents IgM are broken.

**KEY WORDS:** cytokines, immunological factors, discoordination and excessively strong labor activity