

УДК 618.346-008.811.1-039.11-035.2-06:616.15:612.017.1)-07 (045)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПРИНЦИПОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДОРОВОДОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

¹Дятлова Л.И., ²Чеснокова Н.П., ²Понукалина Е.В., ²Глухова Т.Н., ²Абросимова Л.В.,
²Темирова Л.Р.

¹ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области», Саратов;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им.В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 50 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод в сроки, соответствующие 22–34 неделям гестации, находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области». Выявлено одномоментное возрастание содержания в крови и околоплодных водах провоспалительных цитокинов (IL–6, IL–8, TNFα), коррелирующее с системной активацией процессов липопероксидации. Мониторинг показателей содержания в крови провоспалительных цитокинов (IL–6, IL–8, TNFα) и промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) может быть использован с целью прогнозирования угрозы дородового излития околоплодных вод с последующим наступлением преждевременных родов.

Ключевые слова: цитокины, беременность, околоплодные воды, липопероксидация

THE PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF NEW PRINCIPLES OF FORECASTING OF PRENATAL RUPTURE OF MEMBRANES

¹Dyatlova L.I., ²Chesnokova N.P., ²Ponukalina E.V., ²Gluchova T.N., ²Abrosimova L.V.,
²Temirova L.R.

¹The Perinatal Center of Saratovskaya Oblast', Saratov;

²Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru

A comprehensive clinical and laboratory examination of 50 pregnant women with premature rupture of membranes at 22-34 weeks of gestation who were treated at the Department of Pathology of pregnancy of Perinatal Center in Saratov region. The level of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNFα) was increased in the blood and the amniotic fluid, the level of proinflammatory cytokines correlated with systemic activation of lipid peroxidation. Monitoring of the blood levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNFα) and intermediate products of lipid peroxidation (diene conjugates and malondialdehyde) can be used to predict the threat of prenatal rupture of membranes, followed by the onset of preterm labor.

Keywords: cytokines, pregnancy, premature rupture of amniotic membranes, lipid peroxidation

Преждевременное излитие околоплодных вод является одной из частых причин прерывания беременности [2, 5, 6]. Особое внимание в последние годы отводится изучению проблем патогенеза и патогенетического обоснования новых принципов прогнозирования преждевременного отхождения околоплодных вод в сроки гестации 22-34 недели, когда еще не завершено формирование плода, его нервной, иммунной, эндокринной систем. Данные литературы свидетельствуют о том, что в ряде случаев дородового излития околоплодных вод возможна пролонгация беременности на фоне адекватной комплексной терапии [8].

Обращает на себя внимание тот факт, что существующие до настоящего времени диагностические критерии оценки гестационного периода далеко не всегда позволяют своевременно прогнозировать возможность развития указанной патологии. Это обусловлено в значительной мере гетерогенностью этиологических факторов угрозы прерывания беременности и отсут-

ствием унифицированных представлений о типовых молекулярно-клеточных механизмах дестабилизации околоплодных оболочек. В то же время очевидно, что эфферентным звеном развития различных форм патологии в период гестации являются нарушения регионарного кровотока, микрогемодинамики, развитие гипоксии в системе мать-плацента-плод, закономерно сопровождающиеся усилением освобождения гуморальных и клеточных медиаторов альтерации, в частности, свободных радикалов, и соответственно типовым повышением проницаемости маточно-плацентарного барьера, срывом иммунологической толерантности матери против антигенов плода, изменением иммунного статуса в системе мать-плацента-плод [1, 7].

На наш взгляд, мониторинг показателей процессов липопероксидации, антиоксидантного, цитокинового статуса крови матери и околоплодных вод может быть использован в целях прогнозирования несостоятельности и разрыва околоплодных

оболочек. Однако до настоящего момента не проводились исследования в указанном направлении.

Цель настоящей работы – провести сравнительную оценку содержания в крови беременных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α) и продуктов свободно-радикальной дестабилизации биомембран при родовом излитии околоплодных вод в сроки гестации от 22-х до 34-х недель.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением было 50 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии беременности ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области», беременность у которых осложнилась преждевременным отхождением околоплодных вод при сроке гестации 22-34 недели. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью с аналогичными сроками гестации.

Для оценки общесоматического и акушерского статусов беременных были использованы традиционные методы клиничко-лабораторного обследования, а также ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в системе «мать-плацента-плод».

Содержание в крови беременных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

В сравнительных наблюдениях проведена оценка состояния процессов липопероксидации по содержанию в крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) общепринятым спектрофотометрическим методом [3]. Для количественного опре-

деления перекисей (OxyStat) в крови использован иммуноферментный анализатор «Alfa Prime» (2008 г. выпуска, фирмы «Meredith Diagnostics» и реактивы фирмы «Bender Medsystems».

Результаты исследования и их обсуждение

Использованный нами методический подход одномоментного исследования баланса цитокинов в крови и околоплодных водах при преждевременном отхождении околоплодных вод не является случайным. В настоящее время широко изучаются иммунологические механизмы невынашивания беременности. Модифицированная иммунореактивность материнского организма, безусловно, находит отражение в нарушениях цитокинового статуса в системе «мать-плацента-плод» и соответственно в изменениях аутокринных, паракринных и системных влияний цитокинов на маточно-плацентарный кровоток, сократительную способность миометрия, стабильность околоплодных оболочек [4].

Проведенные нами исследования позволили обнаружить новые патогенетические механизмы изучаемого осложнения. Так, родовое излитие околоплодных вод закономерно сочеталось с возрастанием содержания в крови таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-8, TNF- α . Причем уровень указанных цитокинов одновременно резко возрастал и в околоплодных водах (табл. 1, 2).

Таблица 1

Уровень цитокинов в крови беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Уровень цитокинов в крови (пг/мл)	Группа контроля (физиологически протекающая беременность)		Основная группа (беременные с родовым излитием околоплодных вод)		
	n	M \pm m	n	M \pm m	P
IL-6	20	0,1 \pm 0,001	50	0,9 \pm 0,05	<0,001
IL-8	20	4,87 \pm 1,2	50	42,4 \pm 2,8	<0,001
TNF- α	20	0,02 \pm 0,002	50	1,06 \pm 0,01	<0,001

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Таблица 2

Уровень цитокинов в околоплодных водах у беременных с преждевременным разрывом околоплодных мембран

Уровень цитокинов в крови (пг/мл)	Группа контроля (физиологически протекающая беременность)		Основная группа (беременные с родовым излитием околоплодных вод)		
	n	M \pm m	n	M \pm m	P
IL-6	20	0,3 \pm 0,02	50	1,4 \pm 0,08	<0,001
IL-8	20	6,65 \pm 0,51	50	59,2 \pm 4,6	<0,001
TNF- α	20	0,05 \pm 0,003	50	1,37 \pm 0,08	<0,001

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Касаясь биологической значимости выявленного нами феномена возрастания уровня провоспалительных цитокинов в околоплодных водах, следует отметить, что IL-6 относится к цитокинам «первого поколения», продуцируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы, а также Т- и В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками в ответ на их антигенную стимуляцию [4, 10]. Одновременное увеличение содержания IL-6 в крови и околоплодных водах с достаточно большой достоверностью свидетельствует о развитии синдрома системного воспалительного ответа на фоне действия различных этиологических факторов, инициирующих преждевременное отхождение околоплодных вод. Это положение находит подтверждение и в обнаруженном нами одномоментном возрастании в крови и околоплодных водах уровня IL-8 и TNF- α (табл. 1,2).

Останавливаясь на особенностях биологического действия указанных цитокинов, следует отметить, что IL-8 является цитокином «второго поколения», продуцируется клетками моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной систем, эндотелиоцитами, НК-клетками, тучными клетками матери, плода, плаценты, обладает свойствами хемокина, является фактором активации нейтрофилов и моноцитов [4, 9]. Таким образом, возрастание уровня IL-8 в крови и в околоплодных водах обеспечивает формирование активной фагоцитарной реакции в ответ на альтеративно-деструктивные изменения в системе «мать-плацента-плод». В то же время цитокин TNF- α занимает особое место среди провоспалительных цитокинов, обладает способностью активировать В- и Т-зависимые иммунные реакции, стимулировать образование IL-6, IL-8. Установлено, что TNF- α оказывает и неспецифическое цитотоксическое действие, вызывает расстройства

коагуляционного потенциала крови, нарушения микрогемодинамики в различных органах и тканях, и в том числе в системе «мать – плацента-плод» [4].

Таким образом, одним из манифестирующих признаков синдрома системного воспалительного ответа при преждевременном отхождении околоплодных вод является возрастание уровня в крови провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-8, TNF- α , обнаруживающее параллелизм с одномоментным увеличением содержания тех же цитокинов в околоплодных водах.

Касаясь молекулярно-клеточных механизмов развития деструктивно-воспалительных процессов различной этиологии и локализации, в том числе в системе «мать-плацента-плод», необходимо отметить роль свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток, модификации структуры межклеточного вещества как эфферентного молекулярно-клеточного механизма деградации биосистем на фоне действия различных этиологических факторов [1, 7].

В связи с этим целью последующего клинико-лабораторного обследования беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроки гестации 22-34 недели явилась оценка содержания в крови и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также показателя OxyStat, являющихся объективными информативными критериями состояния процессов липопероксидации.

Результаты проведенных нами далее исследований позволили обнаружить резкое возрастание уровня диеновых конъюгатов в околоплодных водах у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод (табл. 3). Одновременно имело место возрастание уровня малонового диальдегида и суммарного количества перекисей (OxyStat) в околоплодных водах (табл. 3).

Таблица 3

Показатели OxyStat и содержания продуктов липопероксидации в околоплодных водах у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Исследуемые показатели	Группа контроля (физиологически протекающая беременность)		Основная группа (беременные с родовым излитием околоплодных вод)		
	n	M \pm m	n	M \pm m	P
ДК, мкм/л	20	34,8 \pm 2,91	50	59,4 \pm 4,10	<0,001
МДА, мкмоль/л	20	5,9 \pm 0,45	50	10,2 \pm 0,41	<0,02
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	458,3 \pm 40,78	50	770,3 \pm 50,10	<0,01

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Касаясь механизмов выявленного нами увеличения уровня продуктов липопероксидации в околоплодных водах, следует отметить иницирующую роль активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала, перекиси водорода) в свободнорадикальной дестабилизации различных структур фетоплацентарного комплекса [1]. Как известно, активные формы кислорода вступают во взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) (линолевой, линоленовой, арахидоновой) – важнейшими компонентами фосфолипидов биологических мембран клеток. Отрыв атома водорода от молекулы ПНЖК в α -положении по отношению к двойной связи приводит к образованию перекисных радикалов, при дальнейшей окислительной модификации которых образуются высокотоксичные продукты – альдегиды, кетоны, спирты. Последние вызывают необратимую дегенерацию клеток, межклеточного вещества фетоплацентарного комплекса и околоплодных оболочек [1, 7]. Таким образом, избыточное образование гидроперекисей липидов, а также промежуточных продук-

тов липопероксидации в сроки гестации 22 – 34 недели, безусловно, является одним из патогенетических факторов истончения околоплодных оболочек, их нестойкости, снижения резистентности к действию биохимических и физических факторов и преждевременного излития околоплодных вод.

Далее представлялось целесообразным выяснить, происходит ли дородовое излитие околоплодных вод на фоне системной активации процессов свободнорадикального окисления. Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка тех же показателей состояния процессов липопероксидации (ДК, МДА и OxyStat) в венозной крови беременных с указанным осложнением гестационного периода в аналогичные сроки развития патологии.

Как показали результаты проведенных нами исследований, преждевременное излитие околоплодных вод формируется на фоне системной активации процессов липопероксидации, о чем свидетельствует возрастание содержания в крови пациенток всех исследуемых показателей (ДК, МДА и OxyStat) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели OxyStat и содержания продуктов липопероксидации в крови у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Изучаемые показатели	Группа контроля (физиологически протекающая беременность)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод)		
	n	M ± m	n	M ± m	P
ДК, мкм/л	20	16,9±1,44	50	31,3±2,23	<0,001
МДА, мкмоль/л	20	4,1±0,40	50	7,8±0,66	<0,001
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	146,8±15,14	50	625,6± 50,50	<0,001

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Таким образом, обнаруженное нами возрастание уровня продуктов липопероксидации в околоплодных водах и в крови беременных при дородовом излитии околоплодных вод, безусловно, является одним из патогенетических факторов свободнорадикальной дегенерации липидных и белковых компонентов крови, клеток и межклеточного вещества фетоплацентарного комплекса, обуславливающее нарушение иммунного и цитокинового статусов в системе «мать-плацента-плод».

Заключение. Комплексное клинико-лабораторное обследование беременных

с преждевременным отхождением околоплодных вод в сроки гестации 22-34 недели позволило впервые обнаружить новые закономерности нарушения цитокинового профиля крови матери и околоплодных вод, свидетельствующие о развитии синдрома системного воспалительного ответа при указанной патологии гестационного периода.

В реализации молекулярно-клеточных механизмов дестабилизации околоплодных оболочек при преждевременном отхождении околоплодных вод важная роль отводится системной активации процессов

липопероксидации, на что указывает одномоментное увеличение содержания в крови и околоплодных водах перекисных соединений и промежуточных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Свободнорадикальная деградация биологических мембран приводит к индукции синтеза провоспалительных цитокинов в системе «мать-плацента-плод».

Параллелизм возрастания уровня в крови беременных и околоплодных водах провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α) и продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) может быть одним из диагностических и прогностических критериев угрозы дородового излития околоплодных вод и прерывания беременности.

Список литературы

1. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, В.В. Моррисон и др. / под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – С. 114–162.
2. Асади Мобарахан А.Х., Козлов П.В. Роль уреаплазменной инфекции в патогенезе преждевременного разрыва околоплодных оболочек и преждевременных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2. – № 2. – С.33 – 36.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33 – 35.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины–СПб: Из-во Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Клинические лекции по акушерству и гинекологии/ Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2000. – 379 с.
6. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2006. – № 3(49). – С. 207–212.
7. Патофизиологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / Под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – Изд-во СГМУ, 2003, 511 с.
8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: «Триада-Х», 2005, 304 с.
9. Browning D.D. Autocrine regulation of interleukin – 8 production in human monocytes // Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P.1129–1136.
10. Ishihara K. IL – 6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // Cytokine Growth Factor Rev. – 2002. – Vol. 13. – P. 357 – 368.