
ВЫРАЖЕННОСТЬ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В I ТРИМЕСТРЕ КАК МАРКЕР ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

М.Г. Газазян, Н.А. Пономарева, И.Н. Мазепкина,
О.Ю. Иванова, И.В. Степаненко

Курский государственный медицинский университет
Минздравсоцразвития РФ
Кафедра акушерства и гинекологии
ул. К. Маркса, 3, Курск, Россия, 305000

Проведено комплексное динамическое обследование 162 беременных. В результате исследования установлена связь между выраженностью синдрома системного воспалительного ответа в I триместре с возникновением поздних осложнений беременности. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов, снижение фагоцитарной и функциональной активности нейтрофилов, изменения соотношения CD4/CD8 у беременных в I триместре могут служить ранними маркерами осложненного течения беременности.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, осложненное течение беременности.

Учитывая общебиологический компенсаторно-приспособительный характер системного воспалительного ответа, несомненным является его активация при беременности [11]. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами определяет исход беременности [1; 5; 7]. Известно, что при нормальном течении беременности для блокирования распознавания антигенов трофобласта и обеспечения нормальной имплантации, происходит активация преимущественно противовоспалительных цитокинов [3; 7; 8]. Локальная иммуносупрессия поддерживается в децидуальной ткани путем снижения естественных киллерных клеток (НК) и увеличением процентного состава нейтрофилов с повышенной фагоцитарной активностью [9; 11]. В настоящее время доказана роль синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в патогенезе многих акушерских осложнений, включающих преждевременные роды, неразвивающуюся беременность, гестоз, фето-плацентарную недостаточность (ФПН), внутриутробные инфекции и т.д. [4–6; 10].

Цель исследования – проследить особенности течения беременности в зависимости от выраженности ССВО в I триместре.

Пациенты и методы. Проведено про- и ретроспективное обследование 162 беременных в динамике на сроках 6–12 и 28–36 нед. В зависимости от

клинического течения беременности и перинатального исхода пациентки были разделены на две группы: основную и контрольную. В контрольную группу вошли 30 женщин с неосложненным течением беременности, родившие доношенных детей без отклонений в физическом развитии и функциональном состоянии. Основную группу составили 132 пациентки, беременность которых осложнилась гестозом, ФПН, преждевременными родами, внутриутробным инфицированием, а новорожденные имели отклонения в течение периода ранней неонатальной адаптации.

Для обследования беременных использовались клиничко-анамнестический метод, динамическое ультразвуковое и доплерометрическое исследования, иммунологическое исследование в динамике, включающее определение уровня цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ) в сыворотке крови беременных, фенотип лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов, функциональную активность нейтрофилов (реакция восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест), морфологическое исследование последов.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование проводилось прибором «Аloка SSD-1700», снабженного функцией цветного доплеровского картирования, в реальном масштабе времени. Проводили измерение основных фетометрических показателей и оценку их соответствия сроку беременности; исследование жизнедеятельности плода; определение тонуса матки; оценку количества и структурных особенностей околоплодных вод; определение локализации, толщины и структуры плаценты. Для анализа кривых скоростей кровотока использовали индекс резистентности (ИР). Количественная оценка уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и ИФН- γ в сыворотке крови проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProCon (ТОО «Протеиновый корпус», г. Санкт-Петербург). Фенотип лимфоцитов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ТОО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (НК клетки). Статистическая обработка полученных материалов проводилась с учетом формы распределения изучаемого показателя с использованием параметрических и непараметрических методов на компьютере IBM PC с помощью прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ клиничко-анамнестических данных обследованных женщин показал, что сопутствующая экстрагенитальная патология была выявлена у 79,9% пациенток основной группы (105 чел.), что в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе. В половине наблюдений в основной группе имело место сочетание нескольких экстрагенитальных заболеваний. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечен у 77 пациенток (58,5%) основной группы и у 8 женщин (26,6%)

контрольной группы, что в 2,1 раза реже. В основной группе у 67 женщин (50,8%) беременность осложнилась угрозой прерывания, у 44 (33,3%) – ФПН, у 31 (23,4%) – гестозом, у 88 (66,6%) – внутриутробным инфицированием. У всех пациенток контрольной группы роды были срочными, в то время как в основной группе у 30 женщин (22,8%) – преждевременными на сроке 28–36 нед. Аномалии родовой деятельности в основной группе встречались в 2,9 раза чаще по сравнению с контрольной: 26 (19,6%) и 2 (6,6%) соответственно. Оперативное родоразрешение в контрольной группе проведено у 6 пациенток (20%). Основными показаниями к кесареву сечению были «рубец» на матке и клинически узкий таз. Частота оперативного родоразрешения в основной группе была выше и составила 28,0% (37 пациенток). Основные показания к кесареву сечению в основной группе были другими. Преобладали интранатальный дистресс плода, аномалии родовой деятельности, отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелый гестоз. Осложнения послеродового периода отмечены только в основной группе в виде послеродового эндометрита, субинволюции матки, лохиометры в 38 случаях (28,8%).

Все новорожденные в контрольной группе родились доношенными с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов, ранний неонатальный период у них протекал без осложнений. Среди новорожденных основной группы 30 детей (22,8%) были недоношенными с гестационным возрастом 28–36 нед. Только треть новорожденных основной группы были здоровыми – 43 ребенка (32,5%). У 34 детей (25,7%) имелись признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС, 68 детей (51,5%) имели инфекционно-воспалительные заболевания, возникшие в первые 72 ч после рождения (у 88,2% из них выявлена пневмония, 4,4% – язвенно-некротический энтероколит, 7,8% – конъюнктивит и везикулопустулез). 25 детей (18,9%) родились с признаками синдрома дыхательных расстройств, у 6 недоношенных новорожденных (4,5%) выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния. Более половины детей – 69 (52,2%) – от матерей основной группы потребовали выхаживания на втором этапе в детских клиниках.

Ультразвуковое исследование, выполненное в I триместре беременности, выявило признаки угрожающего выкидыша в виде повышения тонуса матки у 88 пациенток (66,6%) основной группы, что в 2,2 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Кроме того, только в основной группе выявлено предлежание ворсин хориона у 8 беременных (6,0%), отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы у 12 беременных (9,0%). При скрининговом ультразвуковом исследовании во II триместре беременности в контрольной группе фетометрические показатели соответствовали нормативным значениям, участков повышения тонуса матки, нарушений жизнедеятельности плода, аномалии развития плаценты или первичной плацентарной недостаточности, изменений количества или качества околоплодных

вод выявлено не было. Среди пациенток основной группы признаки угрозы прерывания выявлены у 69 беременных (52,2%), асимметричная форма синдрома задержки развития плода I степени – у 6 пациенток (4,5%), маркеры внутриутробного инфицирования – у 81 (61,3%).

Допплерометрическое исследование не выявило нарушений гемодинамики плодово-плацентарного комплекса в обеих группах обследованных. В III триместре беременности у пациенток контрольной группы все ультразвуковые и доплерометрические показатели оставались нормальными у 25 женщин (83,4%). У 2 беременных (6,6%) выявлено относительное многоводие, у 3 (10%) – относительное маловодие. В основной группе признаки угрозы прерывания беременности выявлены у 34 больных (25,7%), отслойка плаценты – у 9 (6,8%), признаки фето-плацентарной недостаточности в стадии компенсации – у 39 (29,5%), в стадии субкомпенсации – у 7 (5,3%), в стадии декомпенсации – у 2 (1,5%), синдром задержки развития плода I–II степени выявлен у 7 беременных (5,3%), признаки внутриутробного инфицирования выявлены у 84 обследованных (63,6%). Ультразвуковая амниоскопия выявила признаки умеренного многоводия у 33 пациенток (25%), умеренного маловодия – у 36 (27,2%), что соответственно в 3,7 и 2,7 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Допплерометрическое исследование выявило нарушения гемодинамики фето-плацентарного комплекса I степени у 31 пациентки основной группы (23,4%), II степени – у 7 (5,3%), III степени – у 2 (1,5%) беременных.

Полученные нами результаты иммунологического обследования здоровых беременных при указанных выше сроках беременности совпадают с приводимыми в литературных источниках [2; 4; 6; 11]. Сравнение показателей иммунограмм у беременных основной и контрольной групп на сроке 6–12 нед. выявило ряд характерных различий. Фагоцитарная активность нейтрофилов у беременных основной группы была достоверно ниже по сравнению с беременными контрольной группы. Процент фагоцитоза был ниже на 13,0% и достигал $64,5 \pm 2,4\%$, фагоцитарное число сократилось на 30,0% и соответствовало $5,8 \pm 0,17$, индекс активности фагоцитоза был меньше в 2 раза и составил $3,1 \pm 0,07$ отн. ед. ($p < 0,05$). Помимо снижения фагоцитарной активности нейтрофилов было отмечено уменьшение функциональной активности нейтрофилов. Это проявлялось статистически достоверным сокращением НСТ-теста на 34,0% до $5,2 \pm 0,2\%$. По сравнению с контрольной группой было отмечено снижение общего количества лимфоцитов как в абсолютных значениях до $2,17 \pm 0,13$, так и в относительных величинах до $28,7 \pm 2,2\%$ ($p > 0,05$). Более выраженные изменения отмечены при количественной оценке уровня Т-лимфоцитов. Осложненное течение первого триместра беременности характеризовалось снижением в 1,9 раза СД3 до $0,67 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Изменение количества СД3 было обусловлено снижением СД8 и увеличением СД4 ($p < 0,05$). Количество СД8 соответствовало $29,2 \pm$

$\pm 1,2\%$ ($0,53 \pm 0,03$ абс. число), а количество СД4 – $36,8 \pm 1,8\%$ ($0,78 \pm 0,04$). Разнонаправленное изменение количества Т-хелперов и Т-супрессоров определило повышение показателя отношения СД4/СД8 до $1,3 \pm 0,03$ отн. ед., тогда как значения данного показателя в контрольной группе составляли $0,94 \pm 0,02$ отн. ед. ($p < 0,05$). Характерным изменением иммунного статуса материнского организма в динамике осложненного течения беременности было увеличение в 1,7 раза количества СД16 до $7,3 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$).

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что в I триместре беременности содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных основной группы значительно превышало те же значения в контрольной группе: ФНО- α – в 3,2 раза, ИЛ-1 β – в 1,9 раза, ИЛ-6 – в 2,1 раза. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и ИФН- γ у пациенток основной группы был ниже по сравнению с контрольной. При повторном исследовании цитокинового статуса на сроках 28–36 нед. беременности выявлено, что у пациенток контрольной группы произошло снижение уровня провоспалительных цитокинов в динамике (ИЛ-1 β – в 2 раза, ФНО- α – в 2,2 раза) и повышение уровня противовоспалительных цитокинов (уровень ИЛ-10 возрос с $39,4 \pm 3,47$ до $59,6 \pm 6,66$ пкг/мл), в то время как в основной группе отмечена обратная тенденция: рост уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 в 1,8 раза) и снижение уровня ИФН- γ в 2,2 раза. При этом наименьшие значения ИФН- γ и самые высокие показатели ФНО- α отмечены у пациенток с внутриутробной инфекцией, а самые высокие показатели ИЛ-6 среди пациенток с преждевременными родами.

Таблица

Уровень цитокинов в сыворотке крови беременных

Цитокины в сыворотке крови, пкг/мл	Срок беременности (нед.)			
	6–12		28–36	
	Группа			
	основная	контрольная	основная	контрольная
ИЛ-1 β	$199,5 \pm 18,7^*$	$103,4 \pm 10,2$	$207,4 \pm 34,87^*$	$50,70 \pm 4,29$
ИЛ-6	$70,3 \pm 7,01^*$	$32,1 \pm 4,7$	$126,0 \pm 2,04^*$	$43,12 \pm 4,18$
ИЛ-10	$29,2 \pm 2,31$	$39,4 \pm 3,47$	$32,4 \pm 3,18$	$59,6 \pm 6,66$
ИФН- γ	$82,36 \pm 2,87$	$66,42 \pm 5,84$	$36,27 \pm 1,26^*$	$50,40 \pm 4,84$
ФНО- α	$289,9 \pm 21,8^*$	$90,2 \pm 8,7$	$150,98 \pm 4,20^*$	$40,25 \pm 3,25$

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Гистологическое исследование последов от матерей контрольной группы показало, что нормальная гистоструктура плаценты выявлена у 24 пациенток (80%), у 2 женщин (6,6%) выявлены дегенеративные изменения в плаценте (в виде кальциноза, псевдоинфарктов, участков афункциональных

зон), у 4 (13,3%) – воспалительные изменения (в виде интервиллизита, виллизита, хориоамнионита). В основной группе нормальная гистоструктура последа отмечена лишь у 43 женщин (32,5%) – в 2,4 раза реже по сравнению с контрольной группой; воспалительные изменения выявлены у 55 пациенток (41,6%) – в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе; дегенеративные изменения – у 34 пациенток (25,7%), что в 3,8 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Признаки фуникулита были выявлены только в основной группе у 23 женщин (17,3%).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у здоровых беременных с неосложненным течением беременности в динамике происходит снижение уровня провоспалительных и рост показателей противовоспалительных цитокинов, увеличение процентного состава нейтрофилов с повышением фагоцитарной активности. У беременных с формированием поздних осложнений беременности, таких как гестоз, фето-плацентарная недостаточность, преждевременные роды и внутриутробное инфицирование, уже в I триместре беременности имеются различия в количественном и качественном составе лимфоцитов со здоровыми беременными, различия в цитокиновом статусе в виде повышенного содержания провоспалительных и сниженного уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Выявленные особенности ССВО в I триместре беременности могут служить ранними маркерами осложненного течения беременности и способствовать профилактике данных осложнений у беременных группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Назарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 61–68.
2. Доброхотова Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы: руководство. – М., 2010.
3. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии. – М., 2007.
4. Макаров О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – М., 2007. – С. 90–98.
5. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М., 2006.
6. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. – М., 2009.
7. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. – 2009. – № 8.
8. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М., 2004.
9. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск, 2007.
10. Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. – М., 2011.

11. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммуные механизмы в физиологии и патологии беременности // Иммунология. – 2005. – Т. 9. – № 2. – С. 103–108.
12. Whitcomb B.W., Schisterman E.F., Klebanoff M.K. et al. Circulating cytokine levels and miscarriage // American Journal of Epidemiology. – 2007. – V. 16. – P. 323–331.

SEVERITY OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN THE I TRIMESTER AS A MARKER OF LATE PREGNANCY COMPLICATIONS

**M.G. Gazazyan, N.A. Ponomareva, I.N. Mazepkina,
O.U. Ivanova, I.V. Stepanenko**

Department of Obstetrics and Gynecology
Kursk State Medical University
K. Marks Str., 3, Kursk, Russia, 305000

A complex dynamic examination of 162 pregnant patients was carried out. The study revealed the link between severity of systemic inflammatory response syndrome in the I trimester and development of late pregnancy complications. Increased levels of proinflammatory cytokines, decreased phagocytic and functional activity of neutrophils and changes in correlation CD4/CD8 in the I trimester could serve as early markers of complicated pregnancy.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome, complicated pregnancy.