УДК 6181-076 -017

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА ФАГОЦИТОВ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Гейдарова Н.Ф.

Женская консультация №1, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru

Полученные данные показали, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности имеются признаки «оксидантного стресса»: усиленная выработка фагоцитами крови супероксиданионрадикала на фоне сниженной активности супероксиддисмутазы, что позволяют рассматривать процессы свободнорадикального окисления как значимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, иммунных реакциях у данной категории пациенток. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что у пациенток с клинической картиной угрозы самопроизвольного выкидыша и начавшимся выкидышем повышена цитотоксичность фагоцитов за счет усиления продукции ими супероксианионрадикала, что может явиться причиной развития некроза децидуальной оболочки и трофобласта, коагуляционных нарушений, которые и могут привести к самопроизвольному прерыванию беременности или неразвивающейся беременности. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что привычное невынашивание беременности всегда протекает на фоне повышенного содержания ИЛ-1 и рецепторов к ИЛ-2, что свидетельствует о наличии у этих пациенток гиперактивности фагоцитов крови и вероятном участии кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов в генезе привычного невынашивания беременности.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, энтеровирусные инфекции, беременность

ESTIMATION OF A METABOLIC RESERVE OF PHAGOCYTES AT HABITUAL NOT TO TAKE OUT AT PREGNANT WOMEN WITH ENTEROVIRUS AN INFECTION

Gejdarova N.F.

Female consultation №1, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

The obtained data have shown, that patients with habitual not to take out pregnancy have signs «oxidizer stress»: the strengthened development by blood phagocytes superoxidizerionradical against the lowered activity superoxidizmutaza, that processes free radikal allow to consider oxidations as a significant metabolic link in oxidizing phosphorus, immune reactions at the given category of patients. Results of the spent researches allow to draw a conclusion, that at patients with a clinical picture of threat of a spontaneous abortion and begun abortion cytotoxicity of phagocytes at the expense of strengthening of production by them superoxianionradical is raised, that can be the development reason necrosis desidual covers and trophoblast, coagulation infringements which can lead to spontaneous interruption of pregnancy or not developing pregnancy. The received results have allowed to draw a The received results have allowed to draw a conclusion that habitual not to take out pregnancy always proceeds against raised maintenance Il-1 and receptors to Il-2, that testifies to presence at these patients of hyperactivity of phagocytes of blood and probable participation oxygen dependent the mechanism of bacterial action of phagocytes in генезе habitual not to take out pregnancy.

Keywords: placenta insufficiency, enterovirus infections, pregnancy, not to take out, oxygen dependent

Несмотря на прогресс современной перинатологии, проблема плацентарной недостаточности (ПН) сохраняет свою актуальность, являясь патологическим процессом, определяющим высокую перинатальную заболеваемость и смертность. Наиболее часто и с наиболее неблагоприятными перинатальными исходами ПН формируется на фоне гестоза, при котором ее частота достигает до 66,3 %. Для снижения перинатальной заболеваемости и смертности ведутся поиски новых методов своевременной диагностики и терапии осложнений беременности [1, 2, 3]. Прогресс в современной перинатологии привел к необходимости решения новых проблем, связанных с гестационным процессом и антенатальной охраной плода [4].

Привычное невынашивание беременности является одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Частота невынашивания беременности составляет 15–27 % от общего числа всех выявленных беременностей [5]. До настоящего времени отсутствует исчерпывающая классификация причин невынашивания беременности, обусловленная трудностями сведения в единую систему многообразных факторов, ведущих к прерыванию беременности. Несмотря на большое число причин, способствующих невынашиванию беременности, действие их на конечном этапе однотипно и заключается в изменении функционирования клеточных и субклеточных структур, взаимосвязанных с активацией многокомпонентной антиоксидантной системы (АОС) организма, которая защищает органы и ткани от избыточного переокисления [6, 7, 8]. Возможно, значимую роль в формировании клеточного феномена отторжения плода

имеет антителозависимая цитотоксичность фагоцитов крови, обусловленная метаболизмом кислорода: активированные фагоциты и продукты их секреции – цитокины, поскольку они вовлечены в процессы овуляции, подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки и развития нормальной беременности.

Исходя из актуальности проблемы, **целью** настоящего исследования явилась оценка метаболического резерва фагоцитов и антиоксидантной активности крови при привычном невынашивании беременности в I триместре.

Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение выполнено у 130 беременных, из них 80 – с привычным невынашиванием беременности и ЭВИ (основная группа) и 50 – с физиологическим течением беременности и без ЭВИ (контрольная группа).

Критериями отбора в основную группу явились срок беременности до 12 недель, невынашивание беременности инфекционного генеза, отсутствие анатомических и аутоиммунных причин невынашивания беременности.

Клинические методы исследования пациенток включали: сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование. Всем пациенткам проводились общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования: проведение клинических и ряда основных биохимических показателей крови, анализ мочи; определение группы крови, резус-принадлежности, RW, антител к ВИЧ, HBsAg, энтеровируные инфекции (ЭВИ); бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала; ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних половых органов (определение наличия эмбриона и сердцебиения на ранних сроках, соответствие размеров матки гестационному сроку, характера имплантации, наличия патологических образований в шейке, теле матки и ее придатках).

Определение в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgM проводили методом иммунохемилюминисценции наборами фирмы Abbott (США, анализатор «AXSYM») и иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Medac» Германия; определение уровней цитокинов (ФНО, ИЛ-1, Рецепторов к ИЛ-2) в сыворотке крови проводили методом твердофазного хемилюминисцентного иммунометрического анализа с ферментативной меткой с использованием тест-систем фирмы «DPC» на автоматическом анализаторе «Immulite» DPC (США); резерв супероксиданионобразующей функции гранулоцитов периферической крови определяли спектрофотометрическим методом, определение уровня супероксиддисмутазы в цельной гепаринизированной крови колориметрическим методом – с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Randox Laboratories» (Великобритания). Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведен анализ анамнестических данных, результатов клинико-лабораторного обследования у 130 беременных, 80 беременных с привычным невынашиванием беременности составили основную группу, а 50 беременных с физиологически протекающей беременностью – контрольную группу. Основная группа была подразделена на 2 подгруппы: 24 женщины с угрозой прерывания беременности вошли в I подгруппу, 56 – с начавшимся выкидышем составили II подгруппу (в обеих подгруппах беременность сохранена). Возраст обследуемых пациенток варьировался от 16 до 42 лет (средний возраст 27,5 ± 5,6 года).

Во время беременности возникает новое уникальное равновесие между врожденным и адаптивным иммунитетом матери, при котором центральной клеткой иммунной адаптации матери становится не лимфоцит, а фагоцит. Значимую роль в формировании клеточного феномена отторжения плода может иметь антителозависимая цитотоксичность фагоцитов крови, обусловленная метаболизмом кислорода и продуктами их секреции – цитокинами, поскольку они вовлечены в процессы овуляции, подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки и развития нормальной беременности. В связи с этим представляет особый интерес изучение резерва супероксиданио-образующей функции фагоцитов крови (ОМГ тест) и активности супероксиддисмутазы (СОД) как прямого фермента антирадикальной защиты у женщин с привычным невынашиванием беременности. ИЛ-1 и ФНО – основные цитокины фагоцитов, которые выделяются в кровь при их гиперактивации (воспаление, аутоиммунные процессы, вирусы, присутствие чужеродных антигенов в тканях, например – антигены плода). Они обладают некротизирующим действием на эндотелий сосудов, приводя к активации тромбообразования. В высоких концентрациях они способны увеличивать микроваскулярную проницаемость, вызывать активирование системы гемостаза и комплемента, за которым следует аккумуляция нейтрофилов и внутрисосудистые микротромбирование, что приводит к стойкому нарушению гемодинамики (табл. 1).

Результаты исследований показали достоверное повышение уровня ИЛ-1, ФНО и рецепторов к ИЛ-2 в крови пациенток с осложненным течением гестационного процесса, по сравнению с контрольной

группой ($p < 0,05$). Результаты определения уровней цитокинов (ФНО, ИЛ-1, рецепторов к ИЛ-2) в сыворотке крови у обследуемых беременных приведены в табл. 2.

Таблица 1

Средние значения цитокинов у обследуемых пациенток

Изучаемые показатели	Группы обследованных (n = 130)		
	физиологически протекающая беременность (n = 50)	пациентки с угрозой прерывания беременности (n = 24)	пациентки с начавшимся выкидышем (n = 56)
ФНО pg/ml	3,3 ± 0,25	7,61 ± 1,16*	7,89 ± 0,19*
ИЛ-1 pg/ml	2,17 ± 0,38	4,41 ± 0,55*	5,11 ± 0,21*
Рецепторы к ИЛ-2 /ml	346,7 ± 26,8	352,6 ± 51,24	364,17 ± 38,4

Примечание. * – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

Средние уровни цитокинов у пациенток с наличием и отсутствием возбудителей инфекции

Изучаемые показатели	Группы обследованных (n = 130)		
	физиологически протекающая беременность (n = 50)	пациентки с угрозой прерывания беременности (n = 24)	пациентки с начавшимся выкидышем (n = 56)
ФНО pg/ml	3,3 ± 0,25	11,41 ± 1,16**	8,27 ± 0,21*
ИЛ-1 pg/ml	2,17 ± 0,38	9,68 ± 0,75**	6,16 ± 0,18*
Рецепторы к ИЛ-2 U/ml	346,7 ± 26,8	366,3 ± 44,2	360,11 ± 43,7

Примечание. * – достоверно по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); ** – достоверно по отношению к пациенткам без возбудителя инфекции.

Нами выявлено достоверное повышение уровня ИЛ-1 и ФНО в крови пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$); одновременно установлены достоверные различия показателей ИЛ-1 и ФНО между группами беременных с осложненным течением беременности с угрозой прерывания беременности и при ее отсутствии ($p < 0,05$). Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что привычное невынашивание беременности всегда протекает на фоне повышенного содержания ИЛ-1, ФНО и рецепторов к ИЛ-2, что свидетельствует о наличии у этих пациенток гиперактивности фагоцитов крови и вероятном участии кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов в генезе привычного невынашивания беременности.

Для определения диагностической и прогностической значимости активных форм кислорода в генезе невынашивания беременности проведено исследование резерва супероксиданионобразующей функции фагоцитов крови (ОМГ-тест) (рис. 1).

Средние значения ОМГ в сыворотке крови у здоровых беременных составили 176,0 ± 13,3 нмоль/л. Значения ОМГ в сыворотке крови у пациенток с невынашиванием беременности достоверно ($p < 0,05$) преобладали над средними значениями данного показателя контрольной группы. У пациенток I и II подгруппы данные изменения не имели достоверных различий между собой. Средние значения ОМГ у пациенток I подгруппы достоверно отличались не только от результатов контрольной группы, но и от показателей во II подгруппе. Для выявления влияния «оксидантного стресса» на течение беременности нами проведен сравнительный анализ данных показателей при различном генезе невынашивания. Сравнение результатов пациенток с привычным невынашиванием беременности выявило ту же закономерность изменения показателей ОМГ, характерных для наличия «оксидантного стресса» при привычном невынашивании беременности.

Нами установлено, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности, продукция фагоцитами крови супероксиданионрадикала превышала норму более чем на 40%, при этом предельная концентрация, выше которой происходило самопроизвольное прерывание беременности (Cutt-off), нами была установлена более 240 нмоль/л. Учитывая данные литературы о том, что при различных патологических состояниях, сопровождающихся воспалением, имеется снижение антиоксидантной

защиты организма в связи с усиленной выработкой активных форм кислорода активированными фагоцитами крови, мы уделили этой проблеме особое внимание в своем исследовании. Изучение уровня ключевого фермента в ферментативной антиоксидантной защите организма супероксиддисмутазы (СОД) представлено на рис. 2.

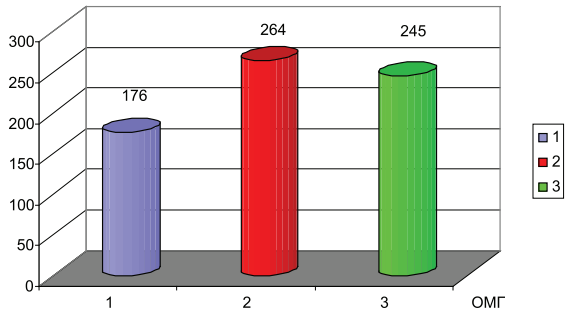

Рис. 1. Показатели резерва супероксиданионобразующей функции фагоцитов крови (ОМГ-тест) в обследуемых группах. Условные обозначения. На оси абсцисс: 1 – контрольная группа; 2 – угроза выкидыша; 3 – начавшийся выкидыш

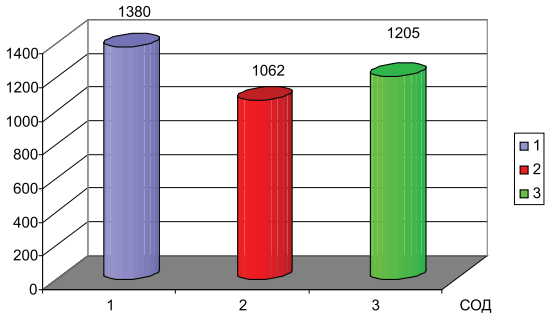

Рис. 2. Активность супероксиддисмутазы в крови у пациенток исследуемых групп. Условные обозначения. На оси абсцисс: 1 – контрольная группа; 2 – угроза выкидыша; 3 – начавшийся выкидыш

СОД в организме выполняет функцию диспропорционирования супероксиданион-радикала и благодаря этому защищает клетки, ткани и биомакромолекулы от свободнорадикаль-ного поражения. Средние значения СОД в крови у беременных с физиологическим течением гестационного процесса составили 1380,4 ± 120,6 Е/г. У беременных I и II подгруппы данный показатель был достоверно ниже по сравнению с результатами беременных контрольной группы. У пациенток I подгруппы средние значения СОД были достоверно снижены не только по отношению к группе контроля, но и к II подгруппе.

Заключение

Полученные данные показали, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности имеются признаки «оксидантного стресса»: усиленная выработка фагоцитами крови супероксиданионрадикала на фоне сниженной активности супероксиддисмутазы, что позволяет рассматривать процессы свободнорадикального окисления как значимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, иммунных реакциях у данной категории пациенток.

Полученные нами в ходе работы результаты позволили патогенетически обосновать необходимость включения в комплексную терапию, направленную на пролонгирование беременности, антиоксидантных средств. Пациенткам с угрожающим и начавшимся самопроизвольным выкидышем назначена антиоксидантная терапия: Вит. Е 400 мг в сут., Ко-энзим – Q-10 по 1 кап. 3 р. в день в течение 1 месяца.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что у пациенток с клинической картиной угрозы самопроизвольного выкидыша и начавшимся выкидышем повышена цитотоксичность фагоцитов за счет усиления продукции ими супероксианион-радикала, что может явиться причиной развития некроза децидуальной оболочки и трофобласта, коагуляционных нарушений, которые и могут привести к самопроизвольному прерыванию беременности или неразвивающейся беременности. Благодаря клинико-лабораторному скринингу, оценке окислительного метаболизма гранулоцитов крови, своевременному и оптимальному режиму медикаментозной терапии в сочетании с антиоксидантами (Вит. Е 400 мг в сут., Ко-энзим Q-10) беременность может быть пролонгирована. Определение резерва окислительного метаболизма гранулоцитов крови позволяет выявить усиление цитотоксичности фагоцитов, даже когда другие показатели не претерпевают изменений, четко мониторировать пациенток с начавшимся выкидышем, отслеживать эффективность проводимого лечения и доказывает целесообразность применения антиоксидантной терапии в комплексном лечении невынашивания беременности.

Список литературы

1. Дорофиенко Н.Н., Ишутина Н.А. Изменение состава липидного спектра сыворотки крови у женщин во время беременности при поражении организма энтеровирусной инфекцией // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2008. – № 28. – С. 29–32.

2. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А. Изменение микровязкости мембран эритроцитов крови у беременных, инфицированных вирусом герпеса // Бюллетень

физиологии и патологии дыхания. – 2006. – Вып. 23. (Приложение). – С. 16–17.

3. Караман Ю.К., Новгородцева Т.П.. Жукова Н.В. Особенности состава фосфолипидов эритроцитов и состояние редокс-системы глутатиона при адаптации к гиперхолестериновой нагрузке // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 258–261.

4. Тюрина Е.П., Котлова Е.В., Ледяйкина Л.В. Синдром эндогенной интоксикации при различной тяжести гестоза // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 174–179.

5. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // Biol. Chem. – 1997. – № 226. – P. 497–509.

6. Nilsson J, Dahlgren B., Ares M. Lipoprotein – like phospholipid particles inhibit the smooth muscle cell cytotoxicity of lisophosphotidilcholine and platelet-activating factor // Arteriosclerosis, Thrombososant Vasc. Bid. – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 13–19.

References

1. Dorofienko N.N., Ishutina N.A. Izmenenie sostava lipidnogo spektra syvorotki krovi u zhenwin vo vremja beremennosti pri porazhenii organizma jenterovirusnoj infekciej // Bjul. fiziol. i patol. dyhanija. 2008. no. 28. pp. 29–32.

2. Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaja I.A. Izmenenie mikrovjazkosti membran jeritrocitov krovi u beremennyh, inficirovannyh virusom gerpesa // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija, 2006, vyp. 23. (Prilozhenie), p. 16–17.

3. Karaman Ju.K., Novgorodceva T.P.. Zhukova N.V. Osobennosti sostava fosfolipidov jeritrocitov i sostojanie redoks-sistemy glutationa pri adaptacii k giperholesterinovoj nagruzke // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 2010, T. 150, no. 9, pp. 258–261.

4. Tjurina E.P., Kotlova E.V., Ledjajkina L.V. Sindrom jendogennoj intoksikacii pri razlichnoj tjazhesti gestoza // Fundamental'nye issledovanija, 2011, no. 5, pp. 174–179.

5. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // Biol. Chem., 1997, no. 226, pp. 497–509.

6. Nilsson J, Dahlgren B., Ares M. Lipoprotein – like phospholipid particles inhibit the smooth muscle cell cytotoxicity of lisophosphotidilcholine and platelet-activating factor // Arteriosclerosis, Thrombososant Vasc. Bid. 2008, Vol. 18, no. 1, pp. 13–19.

Рецензенты:

Агаев И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии АМУ, Министерства здравоохранения Азерб.Республики, г. Баку;

Нифтуллаев М.З., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии АМУ Министерства здравоохранения Азерб. Республики, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.