

## Цитокиновый профиль крови у беременных с почечной патологией

Ш.Г.Кадимова

Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии II  
Баку, Азербайджан

Полученные данные свидетельствуют, что у большинства беременных с почечной патологией изменение содержания провоспалительных цитокинов, с одной стороны, ИЛ-4 и ИЛ-10, ограничивающих интенсивность воспаления, с другой, носит разнонаправленный характер. Более значимые отклонения параметров выявлены при более тяжелой форме заболевания при бактериальном вагинозе III ст. Нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы у беременных с почечной патологией свидетельствует о наличии вторичной иммунной недостаточности, которая, вероятно, способствует персистенции воспалительного процесса. Под влиянием проведенного комплексного лечения беременных с почечной патологией наблюдалась динамика показателей способности клеток крови к продукции цитокинов. Через три месяца после курса лечения установлено, что у беременных с бактериальным вагинозом III ст. содержание противовоспалительных цитокинов остается значительно высоким по сравнению с исходными значениями на фоне сниженных величин провоспалительных цитокинов. У беременных с бактериальным вагинозом II ст., показатели цитокинового профиля в эти же сроки значимо не отличались от их уровня сразу после курса лечения при наличии значимой разницы с группой сравнения.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, почечная патология, беременность.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем акушерства является досрочное прерывание беременности при преэклампсии. Доказана роль иммунных факторов

в развитии преэклампсии, однако для точной оценки их роли в развитии этого состояния в настоящее время данных пока недостаточно. Исследования последних лет показали, что одной из основных причин самопроизвольного прерывания беременности при различных состояниях является аутоиммунный ответ в сторону превалирования цитокинов воспалительного типа, способствующих усилению реакции отторжения, превалирование его над реакцией облегчения, ответственного за сохранение беременности [1, 2].

Несмотря на то, что за последнее время достигнут определенный прогресс в понимании патогенеза, диагностики, лечения и профилактики почечной патологии у беременных, отдельные стороны этой проблемы остаются не до конца изученными. В организме женщины с почечной патологией отмечают существенное изменение содержания в сыворотке крови отдельных классов иммуноглобулинов (G, A, M), снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов (вторичный физиологический иммунодефицит). На этом фоне довольно уязвима экосистема влагалища, следствием чего является развитие у данных беременных бактериального вагиноза. Выявленный бактериальный вагиноз в этой группе пациенток характеризуется резким угнетением резидентной лакто- и бифидофлоры на фоне чрезмерной колонизации биотопа условно-патогенными бактериями, количество которых в сотни и тысячи раз превышает их доленое участие в нормальном микроценозе влагалища. Данные патогены в большинстве случаев одновременно являются возбудителями хронического пиелонефрита у беременных, что позволяет считать вагинальные дисбиозы фактором риска развития либо обострения пиелонефрита в гестационном периоде [3].

В плане этиологии хронического пиелонефрита представляют интерес данные о видовом спектре и количественном составе симби-

онтной микрофлоры влагалища у беременных женщин с этой патологией, а также о значении вагинальных дисбиозов в инициации и поддержании инфекционно-воспалительного процесса в почках. Установлено, что у 70-80% беременных с почечной патологией регистрируются существенные изменения в микрофлоре влагалища [4]. Иммунологические аспекты вагинальной экологии включают в себя состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Считается, что наличие соответствующих иммуноглобулинов в вагинальном секрете может служить препятствием прикреплению бактерий или вирусов к мембране клеток эпителия, активизирует каскад комплемента в уничтожении чувствительных микроорганизмов и активизирует поглощение микроорганизмов фагоцитами. Содержание иммуноглобулинов может значительно варьировать в зависимости от дня менструального цикла и характера патологии. Клеточный иммунитет представлен Т- и В-лимфоцитами и клетками макрофагально-фагоцитарного ряда. Большое значение отводится антигенпродуцирующим клеткам Лангерганса в базальных слоях эпителия, играющим важную роль в иммунном защитном ответе на воздействие патогенов [5, 6].

Продукция цитокинов также обеспечивает определенный вклад в иммунный ответ. Специфический Т-клеточный ответ имеет место в виде Т-хелперного ответа Th1 или Th2, завися от характера продуцируемых цитокинов или от активированной ветви иммунной системы. Функция Th1-клеток активируется интерлейкином 12 (ИЛ-12) и направлена на продукцию ИЛ-2 и g-интерферона, ингибирующих синтез антител. Th2-клетки активируются ИЛ-4 и продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, которые активируют В-клетки и стимулируют гуморальный иммунитет, ингибируя клеточный иммунный ответ. Отмечено, что женщины с почечной патологией имеют повышенный уровень Th1-цитокинов во влагалище [7, 8].

Целью исследования было изучение цитокинового профиля крови у беременных с почечной патологией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное динамическое обследование 250 пациенток с почечной патологией в сроке 16-40 недель беременности, наблюдавшихся на базе кафедры акушерства и гинекологии 2 АМУ и родильного дома №5 им. Ш.Алескеровой за период 2010-2012 гг. У 185

(74,0%) беременных женщин с почечной патологией отмечены существенные изменения в микрофлоре влагалища — они вошли в основную группу. Контрольную группу составили 50 беременных без почечной патологии и нормальным состоянием микрофлоры влагалища. Обследование всех женщин проводилось на сроках 16-22, 23-29, 30-36 и 37-40 недель беременности. Оценка функционального состояния системы «мать — плацента — плод» проводилась с использованием ультразвукового, доплерометрического исследований и кардиотокографии. Ультразвуковые и доплерометрические исследования были проведены на приборе фирмы «Аloka SSD-2000» (Япония). Для проведения кардиотокографии мы использовали автоматизированный антенатальный монитор (ААМ-04), созданный фирмой «Уникос» (Россия). Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Для диагностики бактериального вагиноза (БВ) образцы отделяемого влагалища 185 женщин исследовались методом ПЦР и культуральным методом (в Центральной научно-исследовательской лаборатории Азербайджанского медицинского университета) на выявляемость в пробах количества *Lactobacillus spp.*, *G.vaginalis*, *Prevotellabivia*, *Mobiluncus curtisii*, *Fusobacterium spp.*, *U. Urealyticum* и *M. hominis*.

Определение содержания цитокинов в плазме крови проводили методом твердофазового иммуноферментного анализа с применением тест-систем ООО «Протеиновый контур».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что микробиологическая характеристика влагалищного содержимого у обследуемых пациенток преимущественно соответствовала II-III степени БВ. БВ II ст. (субкомпенсированный) установлен у 91 (49,5±5,1%) беременной и характеризовался количественным снижением лактобактерий, возрастанием количества сопутствующей грамвариабельной полиморфной бактериальной флоры и появлением в поле зрения от 1 до 5 «ключевых» клеток при относительно умеренном лейкоцитозе (15-25 в поле зрения).

БВ III ст. (декомпенсированный) диагностирован у 94 (50,5±5,1%) беременных с выраженным симптомокомплексом БВ и микроскопически характеризовался полным отсутствием лактобактерий, когда все поле зрения заполнено «ключевыми» клетками. Бактериальная

ТАБЛИЦА 1

**Цитокиновый профиль крови у беременных с почечной патологией (M±m)**

Показатели	Контроль (n=50)	Беременные с БВ II ст. (n=91)	Беременные с БВ III ст. (n=94)
ИЛ-1b, пг/мл	338,34±11,17	398,19±6,12*	447,14±9,14*
ФНО-α, пг/мл	242,33±8,45	299,32±8,03*	357,27±9,17*
ИЛ-6, пг/мл	208,12±10,19	254,74±10,18*	302,12±9,66**
ИЛ-4, пг/мл	154,43±5,05	130,67±4,20*	102,18±5,30*
ИЛ-10, пг/мл	89,63±3,72	78,20±3,64*	60,41±4,11*

**Примечания:** \* – статистическая значимость показателей по сравнению с контролем при p<0,05.

флора представлена самыми различными микроорганизмами как в монокультуре, так и в различных морфо- и видовых состояниях.

В результате проведенного исследования иммунного статуса отмечены достоверные отличия уровней цитокинов у беременных с почечной патологией по отношению к показателям уровней цитокинов в контрольной группе (табл. 1).

Выявлена повышенная способность клеток крови беременных с почечной патологией к продукции основных провоспалительных цитокинов в зависимости от степени БВ. Уровень ИЛ-1b при БВ II ст. на 17,7±3,9% (p<0,05), при БВ III ст. на 32,2±4,6% (p<0,05) выше уровня контроля. Содержание ИЛ-6 при БВ II ст. на 22,1% (p<0,05), при БВ III ст. на 45,1±5,1% (p<0,05) выше контроля. При этом значение ФНО-α на 23,5±4,3% (p<0,05) и на 47,0±5,1% (p<0,05) при БВ II ст. и III ст. соответственно выше уровня здоровых.

Уровень противовоспалительного или регулирующего цитокина ИЛ-4 у беременных с почечной патологией был достоверно ниже контрольной группы на 18,4±3,9% (p<0,05) при БВ II ст., и на 50,9±5,1% (t=2,28; p<0,05) при БВ III ст. на фоне снижения ИЛ-10 на 14,1±3,6% и на 34,8±4,9% (t=1,98; p>0,05) соответственно.

Следовательно повышение содержания цитокинов соответствовало степени тяжести за-

болевания, по данным клинического, бактериологического обследований. У большинства беременных с почечной патологией изменение содержания провоспалительных цитокинов, с одной стороны, ИЛ-4 и ИЛ-10, ограничивающих интенсивность воспаления, с другой, носит разнонаправленный характер. Более значимые отклонения параметров выявлены при более тяжелой форме заболевания при БВ III ст. Нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы у беременных с почечной патологией свидетельствует о наличии вторичной иммунной недостаточности, которая, вероятно, способствует персистенции воспалительного процесса. Под влиянием проведенного комплексного лечения беременных с почечной патологией наблюдалась динамика показателей способности клеток крови к продукции цитокинов (табл. 2).

Первый этап комплексного лечения способствовал снижению провоспалительных цитокинов на фоне возрастания противовоспалительных, однако их сдвиги на данный период носили статистически незначимый характер. Повышенные до лечения значения стимулированной продукции ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-α (фактор некроза опухоли-α) достоверно снизились в обследованных группах беременных после полного курса проведенной терапии.

Уровень ИЛ-1b при получении этиотропной антибактериальной терапии у беремен-

ТАБЛИЦА 2

**Динамика цитокинового профиля крови у беременных с почечной патологией (M±m)**

Показатели	Беременные с БВ II ст. (n=91)		Беременные с БВ III ст. (n=94)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1b, пг/мл	421,39±9,61*	379,13±9,01	423,44±10,90*	345,34±9,11
ФНО-α, пг/мл	328,23±9,14*	274,24±7,56	330,42±9,45*	255,33±7,58
ИЛ-6, пг/мл	278,54±10,23*	241,21±7,10	277,98±9,77*	218,12±10,01
ИЛ-4, пг/мл	117,30±3,56*	138,14±5,08	119,76±4,45*	141,43±5,12
ИЛ-10, пг/мл	69,78±3,45*	76,44±3,64	67,12±3,79*	85,63±3,43

**Примечание:** \* – статистическая значимость показателей по сравнению с контролем при p<0,05.

ных с БВ II ст. снизился на  $10,1 \pm 3,1\%$  ( $t=3,52$ ;  $p<0,001$ ), ФНО- $\alpha$  — на  $16,5 \pm 3,7\%$  ( $p<0,05$ ), ИЛ-6 достоверно снизился на  $13,4 \pm 3,4\%$  ( $t=6,88$ ;  $p<0,001$ ), уровень ИЛ-4 возрос на  $17,9 \pm 3,9\%$  ( $p<0,05$ ), ИЛ-10 — на  $10,01 \pm 3,1\%$  ( $t=2,75$ ;  $p<0,001$ ). На фоне комплексного лечения отмечено снижение уровня ИЛ-1b на  $18,43 \pm 3,9\%$  ( $t=1,74$ ;  $p>0,05$ ), ИЛ-6 — на  $21,2 \pm 4,2\%$  ( $t=1,25$ ;  $p>0,05$ ), ФНО- $\alpha$  — на  $22,72 \pm 4,2\%$  ( $t=1,73$ ;  $p>0,05$ ) от исходного с приближением к норме. Отмечено повышение сниженных показателей противоспалительных цитокинов: ИЛ-4 — на  $18,48 \pm 3,9\%$  ( $t=6,84$ ;  $p<0,001$ ), ИЛ-10 — на  $27,8 \pm 4,6\%$  ( $t=1,39$ ;  $p>0,05$ ), значимо не отличаясь от контроля.

В группе сравнения в динамике статистически значимых отклонений уровня цитокинов по сравнению с исходными их значениями не наблюдалось. Отмечается тенденция к возрастанию содержания ИЛ-4, ИЛ-10, при снижении уровня ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ .

При изучении динамики показателей неспецифической резистентности у беременных с БВ III ст. выявлено достоверное увеличение комплементарной активности до  $59,60 \pm 1,18$  при исходном  $42,62 \pm 2,11$  ед. опт. пл. ( $\chi^2=5,48$ ;  $p<0,02$ ). Отмечается возрастание фагоцитарного числа на  $63,9 \pm 4,9\%$  ( $\chi^2=3,94$ ;  $p<0,05$ ) от исходных значений при наличии достоверной разницы с показателями группы сравнения. Величина ФИ (фагоцитарный индекс) при этом приближается к значениям здоровых, составив  $54,31 \pm 1,75$  ( $\chi^2=2,99$ ;  $p>0,05$ ), что значимо отличается от сравниваемой группы. Выявлено, что динамика показателей неспецифической резистентности у беременных с БВ III ст. на фоне комплексного лечения более значима, чем при применении этиотропной антибактериальной терапии у беременных с БВ II ст. Об этом свидетельствовали изменения ФЧ (фагоцитарное число) и ФИ, количества лимфоцитов, сдвиги которых носили однонаправленный, но менее значимый характер.

Через три месяца после курса лечения установлено, что у беременных с БВ III ст. содержание противоспалительных цитокинов остается значительно высоким по сравнению с исходными значениями на фоне сниженных величин провоспалительных цитокинов. У беременных с БВ II ст. показатели цитокинового профиля в эти же сроки значимо не отличались от их уровня сразу после курса лечения при наличии значимой разницы с группой сравнения.

## ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют, что применение этиотропной антибактериальной терапии и комплексное лечение способствуют устранению большого количества патогенной микрофлоры, их токсинов, регуляции микробиоценоза влагалища. Сравнительный анализ применения этих методов лечения показал, что эффективность их проявляется как в улучшении клинического течения заболевания, так и лабораторных, микробиологических данных. При этом наиболее значимые позитивные изменения выявлены при комплексном лечении. Бактерицидные и бактериостатические свойства применяемых препаратов, вероятно, и обуславливают их иммуномодулирующую эффективность при БВ.

Таким образом, большой процент выздоровления после одного курса лечения и низкий процент рецидивов позволяют рекомендовать применение разработанной нами схемы лечебно-реабилитационных мероприятий при БВ у беременных с почечной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Н.Л. Почки и беременность. В кн.: Нефрология / Под ред. Е.М.Шилова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 480-491.
2. Медведев М.В. Алгоритмы пренатальной диагностики: Учеб. пособие — М.: Реальное Время, 2005. — 168 с.
3. Никольская И.Г. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2003. — №2. — С. 34-36.
4. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Елохина Т.Б., Пустошина О.А. Применение Канефрона в профилактике обострений пиелонефрита у беременных / Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М., 2002. — С. 449-450.
5. Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного // Вестник акушеров-гинекологов. — 2001. — №1. — С. 20-23.
6. Энкин М.Т. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. — СПб.: Петрополис, 2003. — 240 с.
7. August P., Lindheimer M.D. The patient with kidney disease and hypertension in pregnancy. In «Manual of Nephrology», 6-th edition / ed. by R.W.Schrier. — Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2005. — P. 214-242.
8. Epstein F.H. Pregnancy and renal disease // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 335. — №8. — P. 277-278.

**Ш.Г.Кадімова. Цитокиновий профіль крові у вагітних з нирковою патологією. Баку, Азербайджан.**

**Ключові слова:** плацентарна недостатність, ниркова патологія, вагітність.

Отримані дані свідчать, що у більшості вагітних з нирковою патологією зміна вмісту прозапальних цитокінів, з одного боку, ІЛ-4 та ІЛ-10, що обмежують інтенсивність запалення, з іншого, носить різноспрямований характер. Більш значущі відхилення параметрів виявлені при більш тяжкій формі захворювання при бактеріальному вагінозі III ст. Порушення цитокинової регуляції імунної системи у вагітних з нирковою патологією свідчить про наявність вторинної імунної недостатності, яка, ймовірно, сприяє персистенції запального процесу. Під впливом проведеного комплексного лікування вагітних з нирковою патологією спостерігалася динаміка показників здатності клітин крові до продукції цитокінів. Через три місяці після курсу лікування встановлено, що у вагітних з бактеріальним вагінозом III ст. зміст протизапальних цитокінів залишається значно високим у порівнянні з вихідними значеннями на тлі знижених величин прозапальних цитокінів. У вагітних з бактеріальним вагінозом II ст. показники цитокинового профілю в ці ж терміни значимо не відрізнялися від їх рівня відразу після курсу лікування при наявності значущої різниці з групою порівняння.

**S.G.Kadimova. Cytokine profile of blood at pregnant women with kidney pathology. Baku, Azerbaijan.**

**Key words:** placenta insufficiency, kidney pathology, pregnancy.

The obtained data testified that at majority of pregnant women with kidney pathology changes of maintenance of proinflammatory cytokines from one side, IL-4 and IL-10, limiting intensity of inflammation from another, carries different direction character. More significant deviations of parameters are revealed at heavier form of disease at bacterial vaginosis of the III degree. Infringement cytokine regulation of immune system at pregnant women with kidney pathology testifies to presence of secondary immune insufficiency which possibly promotes persistency of inflammatory process. Under the influence of the spent complex treatment of pregnant women with kidney pathology the dynamics of indicators of blood cells ability to produce cytokine was observed. In three months after course of treatment it is established, that at pregnant women with bacterial vaginosis III degree, the maintenance of anti-inflammatory cytokine remains considerably high in comparison with reference values, against the lowered sizes proinflammatory cytokine. At pregnant women with bacterial vaginosis II degree, indicators of cytokine profile in the same terms significantly did not differ from their level right after course treatment, in the presence of a significant difference with comparison group.

Надійшла до редакції 12.08.2012 р.