

К ВОПРОСУ О РОЛИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α В РАЗВИТИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

Манасова Г.С., Поворознюк В.В., Зелинский А.А., Титарчук Н.А.

Одесский национальный медицинский университет

Резюме. В работе представлены данные сравнительного динамического исследования уровня ФНО- α у беременных с остеопеническим синдромом (ОПС) и нормальным состоянием костной ткани при перинатальном инфицировании, а также у здоровых беременных.

Обследовано 192 беременных с ОПС на фоне инфицирования; 43 беременных с инфицированием без ОПС и 128 здоровых беременных. Обследование проводилось во II-ом, III-ем триместрах беременности и в послеродовом периоде.

Плотность костной ткани у беременных по мере увеличения срока беременности постепенно уменьшалась; при инфицировании все остеоденситометрические показатели были достоверно ниже.

Активность ФНО- α при ОПС на фоне инфицирования значительно ($p \leq 0,001$) превышала его активность у здоровых беременных. Вероятно, персистирующая инфекция и высокие уровни ФНО- α способствуют уменьшению плотности кости у беременных с инфицированием.

Ключевые слова: беременность, инфицирование, костная ткань, фактор некроза опухоли.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) является одним из многофункциональных агрессивных провоспалительных цитокинов, синтез которого осуществляется преимущественно макрофагами и моноцитами. Под воздействием инфекционного агента ФНО- α в качестве основного медиатора воспаления играет важную роль в качестве регулятора иммунного ответа. В случае нарушения его контролируемой продукции наблюдается гиперреакция организма: избыточное выделение ФНО- α на протяжении длительного времени играет основную роль в синдроме септического шока и кахексии при хронических инфекциях [1, 2, 3].

Во время беременности иммунокомпетентность организма женщины характеризуется некоторой активацией неспецифического и супрессией специфического иммунного ответа [4]. Транзиторная иммуносупрессия с возможной активацией персистирующей инфекции при любом нарушении гомеостаза в организме беременной женщины может способствовать развитию бактериальной и вирусной инфекции с реализацией клинических проявлений [5, 6, 7, 8].

При беременности в качестве медиаторов межклеточного и межсистемного взаимодействия, регулирующих клеточный и гуморальный иммунитет и обуславливающих таким образом мобилизацию или ограничение воспалительного

ответа, особая роль принадлежит цитокинам, одним из которых является ФНО- α [9].

Известно, что ФНО- α участвует также в паракринной регуляции ремоделирования костной ткани, оказывая непосредственное влияние на функциональную активность остеокластов [2, 10, 11].

С точки зрения активации ФНО- α при воспалительных процессах и его способности усиливать резорбцию костной ткани интересным является исследование возможного влияния инфицирования на структурно-функциональное состояние кости у беременных [12, 13].

Целью работы явилось сравнительное исследование динамики уровня ФНО- α у беременных с остеопеническим синдромом на фоне перинатального инфицирования и у здоровых беременных.

Материалы и методы

В ходе работы обследовано 363 беременных: из них основную группу (I-A) составили 192 беременных с верифицированным перинатальным инфицированием (ВПИ) и остеопеническим синдромом (ОПС), 43 беременных с ВПИ без изменений структуры костной ткани – группу сравнения (I-B). В контрольную группу (II) вошли 128 женщин с физиологическим течением гестационного процесса.

По характеру телосложения, роста-весовым данным группы были однородны: средний рост

беременных в основной группе (I-A и I-B) составил $161 \pm 1,3$ см, средний вес $67,3 \pm 1,1$ кг, в контрольной (II) средний рост соответствовал – $160 \pm 1,4$ см, средний вес – $71,2 \pm 1,3$ кг.

По возрасту, паритету родов, по характеру соматических проблем группы обследования также не имели существенной разницы.

В основной группе 129 женщин (54,89%) были первородящими, 106 (45,10%) предстояли вторые роды. В группе контроля первородящими были 57 женщин, что составило 44,53%, повторнородящими – 71 (55,46%) беременная.

Всем пациенткам проведено полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с регламентирующими приказами МЗ Украины.

Верификация перинатального инфицирования осуществлялась методами иммуноферментного анализа (ИФА) и ПЦР. При выявлении специфических иммуноглобулинов (Ig) в крови беременных в диагностически значимом титре в динамике проводили повторное исследование “парных сывороток” с определением avidности и аффинности антител [14].

Методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата Sonost-2006 (Южная Корея) на основании измерения индекса жесткости кости, отклонения от пиковой и возрастной костной массы – T- и Z-критериев – определялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Степень тяжести поражения костной ткани оценивалась при компьютерной обработке полученных данных.

Методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (тест IMMULITE-1000) в крови беременных определяли концентрацию ФНО- α .

Все исследования проводились в сроки беременности 22–24, 38–39 недель и на 4–ые сутки после родов.

Результаты обследования и обсуждение

Большая часть беременных была нормостенического типа телосложения. С нормальной массой тела (индекс массы тела – ИМТ= $18-25$ кг/м²) в основной группе было 29,78%, в контрольной – 26,56%; с предожирением при показателях ИМТ= $25-30$ кг/м² было 30,63% и 28,9% соответственно основной и контрольной группам. У 21,70% и у 27,78% I-ой и II-ой групп беременных ИМТ соответствовал 30–35, что характерно для ожирения первой степени. У 17,87% женщин основной и у 18,75% контрольной группы отмечался дефицит массы тела при показателях ИМТ $16-18$ кг/м².

В основной группе беременных при обследовании на TORCH-инфицирование выявлены следующие этиологические факторы.

Токсоплазмоз верифицирован у 94 пациенток (уровень Ig G – $255,74 \pm 13,99$ при пороговом значении – cut off ≤ 10 МЕ/мл), что составило 40%; в 11 случаях (11,7%) выявлены также IgM ($0,652 \pm 0,04$ ОП, cut off $\leq 0,27$ ОП). В остальных случаях было проведено повторное обследование с определением avidности антител: низкоавидные антитела (avidность $< 30\%$) были выяв-

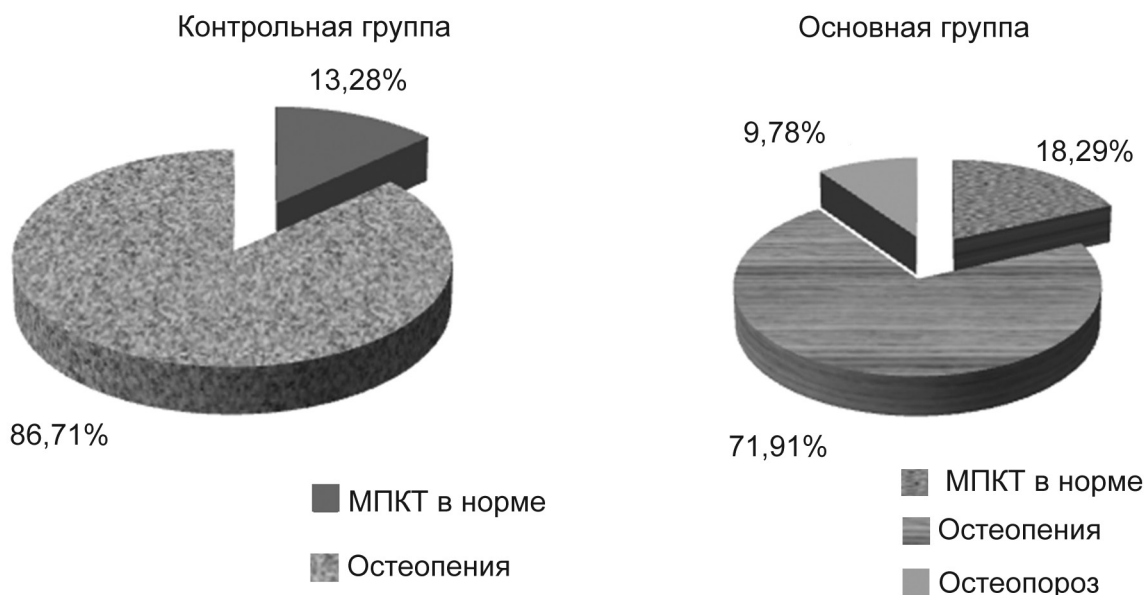


Рис. 1. Степень тяжести остеопенического синдрома у здоровых беременных и у беременных с ВПИ.

лены у 36,17% женщин с Ig G. Кроме ИФА, диагноз токсоплазмоза был также верифицирован методом ПЦР.

Анти-ЦМВ IgG выявлены у 24,25% ($0,834 \pm 0,02$ ОП, cut off $\leq 0,219$ ОП), IgM – у 14,03% ($1,199 \pm 0,14$ ОП, cut off $\leq 0,315$ ОП) из них; диагноз был также подтвержден цитологическим исследованием (выявление специфических гигантских клеток с внутриядерным включением), а также методом ПЦР. В случае выявления только иммуноглобулинов класса G низкоavidные антитела были обнаружены у 33,33% беременных с Анти-ЦМВ IgG.

Приблизительно с такой же частотой выявлялась и герпетическая инфекция: анти-HSV IgG – у 24,25% ($0,959 \pm 0,03$ ОП, cut off $\leq 0,296$ ОП), а IgM – у 17,54% ($0,814 \pm 0,09$ ОП) из них. Низкоavidные антитела были выявлены у 29,82%.

Хламидийная инфекция (Ig G в высоких титрах – $133,47 \pm 8,65$ при $K < 9$ DU) – была выявлена у трети беременных с ВПИ и составила 28,51%; Ig M были выявлены у 5,97%, а Ig A – у 16,41% из них. При бактериологическом исследовании диагноз хламидиоза подтвержден у 52,23% женщин с повышенным титром Ig G.

Частота кандидомикоза у обследованных беременных составила 24,68% (58 женщин); практически с такую же частотой диагностировался гарднереллез – 21,27% (50 случаев). Носителями уреоплазм явились 17,87% (42 женщины), а носителями микоплазм – 4,25% женщин.

Носителями HbSAg были 1,7%, HCV – 1,27%, ВИЧ-инфекции – 0,85% беременных. Частота колонизации влагалища *Streptococcus Haemolyticus* составила 15,31%, а *Staphylococcus aureus* – 16,17%.

Отмечалась высокая частота микст-инфицирования: чаще всего сочетались CMV и HSV инфекции, ТОХО и CMV, уреоплазмоз и микоплазмоз и др.

Степень тяжести ОПС оценивалась при компьютерной обработке данных. Согласно рекомендациям Международного Общества Клинической денситометрии (ISCD, 2005), основой для диагностики остеопении (остеопороза) был параметр Z-критерия, характеризующий отклонение от возрастной костной массы (ВКМ) и достоверно отображающий структурное состояние костной ткани у детей, у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста.

По данным УЗ-денситометрии, только у 18,29% (43 женщины – подгруппа 1Б) беремен-

ных с ВПИ во 2–м триместре беременности показатели МПКТ находились в пределах нормы (рис. 1).

Параметры денситометрии у этих женщин составили: индекс жесткости кости (ИЖК) – ($86,45 \pm 0,74$)%, Т-критерий – ($-0,80 \pm 0,06$) СО Z-критерий – ($-0,90 \pm 0,04$) СО. ОПС был выявлен у 169 беременных (подгруппа I-A), что составило 71,91% с показателями ИЖК ($78,07 \pm 1,16$)%, Т-критерия – ($-1,60 \pm 0,08$) СО, Z-критерия – ($-1,20 \pm 0,04$) СО. У 9,78% женщин – подгруппа I-B – при данных Z-критерия – ($-2,65 \pm 0,24$) СО, ИЖК – ($56,35 \pm 2,21$)% диагностирован остеопороз.

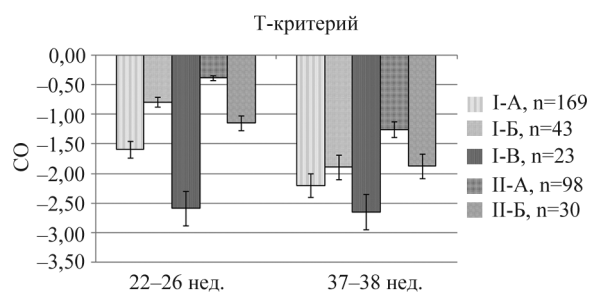


Рис. 2. Показатели отклонения от пиковой костной массы у здоровых беременных и у беременных с ВПИ.

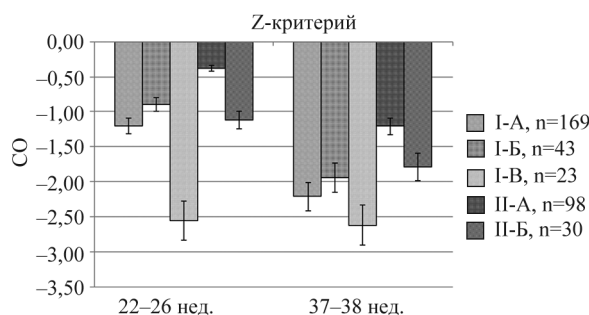


Рис. 3. Показатели отклонения от возрастной костной массы у здоровых беременных и у беременных с ВПИ.

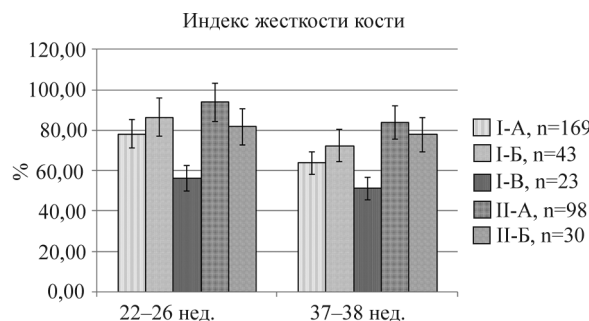


Рис. 4. Показатели ИЖК у здоровых беременных и у беременных с ВПИ.

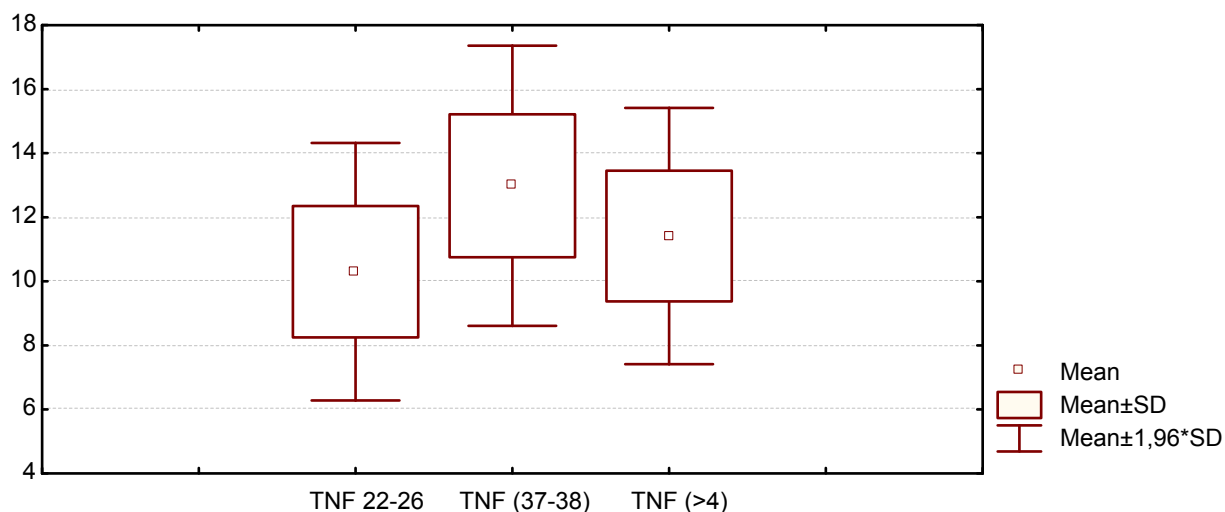


Рис. 5. Группа I-A: различия с контрольной группой статистически значимы ($\chi^2=619,4$, $p<0,001$; коэффициент конкордации Кендела – 0,97).

В группе контроля структурное состояние костной ткани характеризовалось остеопенией начальной степени у 13,28% женщин (подгруппа II-A). У остальных 86,71% женщин (подгруппа II-B) показатели МПКТ соответствовали норме: Т-критерий составил – (-1,15±0,06) и (-0,38±0,02) СО, ИЖК – (81,74±2,23)% и (93,91±1,62)%, Z-критерий – (-1,12±0,07) СО и (-0,35±0,05) СО соответственно подгруппам II-A и II-B.

Динамика денситометрических показателей структурного состояния костной ткани во всех группах характеризовалась постепенным ухудшением. Отклонение от пиковой костной массы (ПКМ) по Т-критерию у беременных без признаков ВПИ увеличилось в группе II-A (-1,16±0,04) СО, в группе II-B – (-1,88±0,08) СО.

При ВПИ отклонение от пиковой костной массы увеличилось соответственно подгруппам I-A, I-B и I-B до (-2,21±0,08) СО, до (-1,9±0,09) СО, и с (-2,65±0,24) до -2,78±0,1) СО. Показатели Z-критерия в группах I-A (-1,20±0,04) СО и (-2,21±0,06) СО, I-B (-0,90±0,04) и (-1,94±0,15) СВ и I-B (-2,55±0,16) и (-2,67±0,23) СО в соответствии со сроками обследования также свидетельствовали о нарастании остеопении и остеопороза (рис. 2, 3, 4).

Динамика ИЖК у беременных во всех группах также свидетельствовала об ухудшении структурного состояния кости по мере прогрессирования гестационного процесса, но в группе беременных без ВПИ показатели были значительно лучше ($p<0,01$ и $p<0,05$) – (93,91±1,62)%

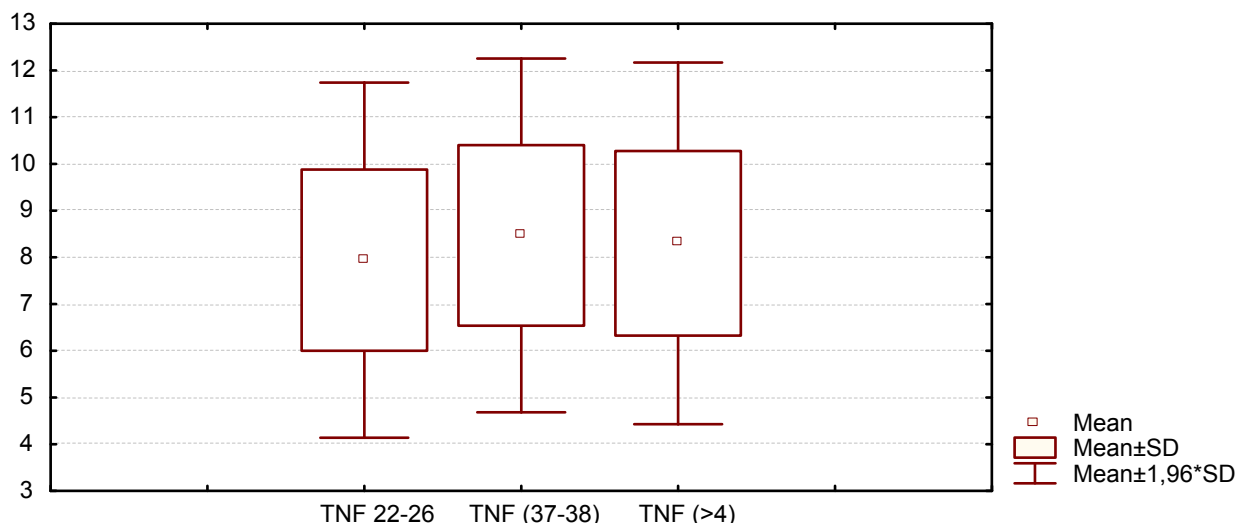


Рис. 6. Группа I-B: различия с контрольной группой статистически значимы ($\chi^2=204,2$, $p<0,001$; коэффициент конкордации Кендела – 0,95).

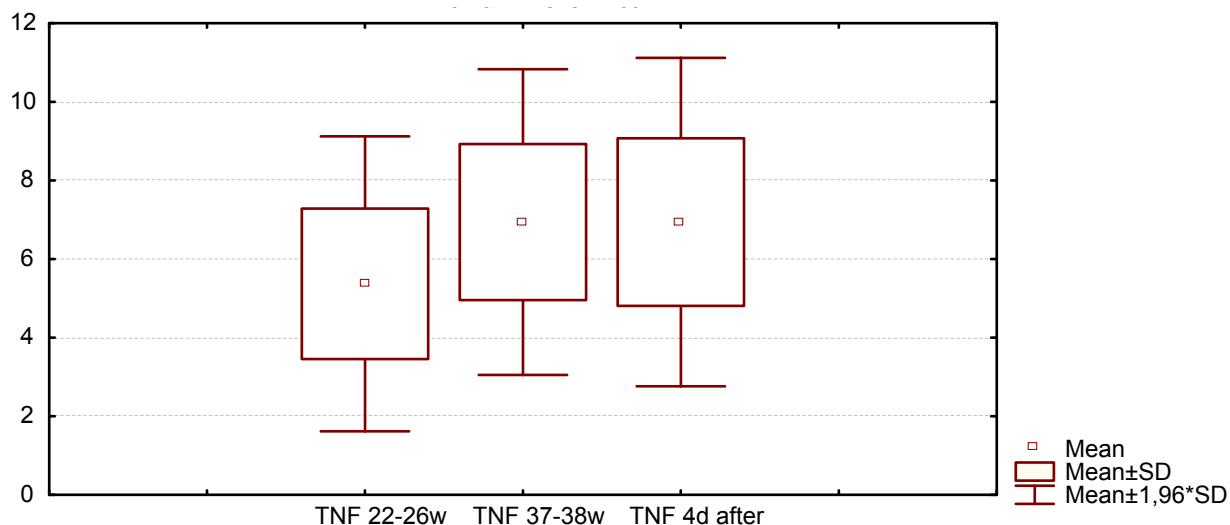


Рис. 7. Группа II: различия по динамике ТНФ в различные сроки гестации и после родов статистически значимы ($\chi^2=199,1$, $p<0,001$; коэффициент конкордации Кендела – 0,77).

и (83,88±1,54)% в подгруппе II-A (81,74±2,23)% и 77,88±1,71%) по сравнению с показателями в подгруппах I-A, I-B и I-B (78,07±1,16)% и (63,76±1,34)%, (86,45±0,74)% и (72,3±0,86)%, (56,35±2,21)% и (51,27±2,5)%.

Активность ФНО- α у беременных с остеопеническим синдромом на фоне перинатального инфицирования значительно превышала его активность у беременных с инфицированием без изменений структурного состояния костной ткани. Концентрация ФНО- α в группе I-A по мере прогрессирования беременности характеризовалась достоверным ростом: с 10,30±0,15 во 2-ом триместре до 12,98±0,16 пг/мл в 3-ем; в послеродовом периоде незначительно уменьшилась до 11,41±0,15 пг/мл (рис. 5, 6, 7).

В группе I-B его уровень составил 7,94±0,30 и 8,47±0,29 пг/мл соответственно 2-му и 3-ему триместрам беременности и 8,30±0,30 пг/мл – после родов. В группе контроля содержание ФНО- α соответственно 2-му и 3-ему триместрам беременности составило: 5,37±0,17 и 6,94±0,18 пг/мл, в послеродовом периоде – 6,94±0,19 пг/мл.

Высокое содержание ФНО- α в группе I-A – у беременных с остеопенией на фоне перинатального инфицирования – свидетельствует, по видимому, о наличии системного воспалительного ответа в организме женщины: в частности, данный процесс может касаться системы микроциркуляции в костной ткани и отражать повышение активности остеокластогенеза с последующей резорбцией костной ткани.

Выводы

Структурное состояние костной ткани у беременных с верифицированным перинатальным инфицированием по данным ультразвукографии характеризуется значительным снижением минеральной плотности костной ткани, прогрессирующим по мере прогрессирования гестационного срока.

Активность ФНО- α с увеличением срока беременности достоверно возрастает и у здоровых женщин и у женщин с перинатальным инфицированием. При остеопеническом синдроме на фоне инфицирования активность указанного цитокина значительно превышает его активность у здоровых беременных. У беременных с перинатальным инфицированием без остеопенического синдрома уровень ФНО- α выше, чем у здоровых женщин, но ниже, чем при инфицировании и остеопении.

Высокая активность ФНО- α при персистирующем воспалительном процессе может способствовать ухудшению структурно-функционального состояния костной ткани у беременных с перинатальным инфицированием.

Литература

1. Блохин Б.М., Дубровина Е.С., Щербина А.Ю. и др. Клиническое значение фактора некроза опухоли // Гематология и трансфузиология. — 1995. — Т.40, №5. — С. 34–35.
2. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008. — 214 (2). — P. 149–160.
3. Marano M.A., Fong Y., Moldaver L.I. et al. Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality // Surg Gynecol Obstet. — 1990. — 170. — P. 32–38.

4. Сухих Г.Т. Иммунология беременных / Изд-во РАМН; 2003. – 400 с.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. / Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1997. – 224 с.
6. Biedermann K., Flepp M., Fierz W. et al. Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis // J Perinat Med. – 1995. – 23 (3). – P. 191–203.
7. Лаврова Д.Б., Самсыгина Г.А., Михайлов А.В. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода. // Педиатрия. – 1997. – 3. – P. 94–99.
8. Wright C., Hinchliffe S.A., Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection // Br. J. Obstet Gynec. – 1996. – 103 (2). – P. 133–136.
9. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. / Тов. Научных изданий КМК.: Москва, 2007. – 187 с.
10. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. / М.: СТИН, 1997.
11. Кочеткова Е.А., Невзорова В.А., Майстровская Ю.В., Массард Ж. Остеопротегерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2010. – №8. – С. 34–38.
12. Манасова Г.С. Плацентарная дисфункция, инфицирование плацентарного комплекса как фактор риска развития патологии костной ткани // Збірник наук. праць Асоц. акуш.-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 540–545.
13. Манасова Г.С. Некоторые особенности костного метаболизма у беременных с перинатальным инфицированием // Здоровье женщины. – 2010. – 5 (51). – С. 171–174.
14. Патрушев Л.И. Искусственные генетические системы. ИБХ РАН. – 2004. – С. 407.

ДО ПИТАННЯ ПРО РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α У РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ІНФІКУВАННЯМ

Манасова Г.С., Поворознюк В.В., Зелінський О.О., Титарчук Н.А.

Одеський національний медичний університет

Резюме. У роботі представлені дані порівняльного динамічного дослідження рівня ФНО- α у вагітних з остеопенічним синдромом (ОПС) і нормальним станом кісткової тканини при перинатальному інфікуванні, а також у здорових вагітних.

Обстежено 192 вагітних з ОПС на тлі інфікування, 43 вагітних з інфікуванням без ОПС і 128 здорових вагітних. Обстеження проводилося в II-му, III-му триместрах вагітності та в післяпологовому періоді.

Щільність кісткової тканини у вагітних зі збільшенням терміну вагітності поступово зменшувалася, при інфікуванні всі остеоденситометричні показники були достовірно нижче.

Активність ФНО- α при ОПС на тлі інфікування значно ($p \leq 0,001$) перевищувала його активність у здорових вагітних. Ймовірно, персистуюча інфекція та високі рівні ФНО- α сприяють зменшенню щільності кістки у вагітних з інфікуванням.

Ключові слова: вагітність, інфікування, кісткова тканина, фактор некрозу пухлини.

THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME IN PREGNANT WOMEN WITH PERINATAL INFECTION

Manasova G.S., Povoroznyuk V.V., Zelinsky A.A., Tytarchuk N.A.

Odessa National Medical University

Summary. The paper presents the comparative study of the dynamic level of TNF- α in pregnant women with osteopenic syndrome (OPS) and the normal condition of the bone tissue in the perinatal infection, as well as in healthy pregnant women.

Surveyed 192 pregnant women with OPS on the background of infection, 43 pregnant women with infection without OPS and 128 healthy pregnant women. It was conducted in the IInd, IIIrd trimesters of pregnancy and the postpartum period.

Bone density in pregnant women with increasing gestational age gradually decreased all osteodensimetric rates were significantly lower during infection disease.

TNF- α activity in OPS against the background of infection significantly ($p \leq 0,001$) exceeded its activity in healthy pregnant women. Probably persistent infection and high levels of TNF- α may reduce bone density in women with infection.

Key words: pregnancy, infection, bone, tumor necrosis factor.

ABSTRACT

THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME IN PREGNANT WOMEN WITH PERINATAL INFECTION

Manasova G.S., Povoroznyuk V.V., Zelinsky A.A., Tytarchuk N.A.

Odessa National Medical University

The TNF- α is multifunctional proinflammatory cytokine, that participates in the development of systemic inflammatory response syndrome, also it is known its role in activation of osteoclastogenesis.

The aim: comparative dynamic research of blood levels of TNF- α in pregnant women with osteopenic syndrome and with normal condition of the bone tissue at the perinatal infections, as well at healthy pregnant women.

Methods. The study of 363 pregnant women are surveyed: group I-A was made by 192 pregnant women with osteopenic syndrome (OPS) on the perinatal infections background; the group of comparison included 43 pregnant women with infection without OPS into control group (II) consisted 128 healthy pregnant women. Inspection was spent in the II and III trimester of gestation, and the fourth day after birth.

In blood by the chemiluminescence immunoassay methods defined concentration TNF- α . The structural condition of the bone tissue was defined by the ultrasound osteodensytometric methods.

Results. The bone tissue density only in 18,29% pregnant women with infection in the 2nd trimester were normal. Osteopenic syndrome was detected in 71,91% women with infection of the performance bone quality index (BQI) (78,07 \pm 1,16)%, T-score – (-1,60 \pm 0,08) SD, Z-score – (-1,20 \pm 0,04) SD. At the infection at 9,83% of pregnant women was identified osteoporosis in parameters of Z-score – (-2,65 \pm 0,24) SD, BQI – (56,35 \pm 2,21)%. The bone tissue density during pregnancy was decreased; at the infections all the osteodensytometrical parameters real ably were below. The BQI in group of pregnant women without infection were significantly better ($p < 0,01$ and $p < 0,05$) – in the subgroup 2 as compared with subgroup 1. Activity TNF- α at the osteopenic syndrome on the infections background significantly ($p \leq 0,001$) exceeds its activity at healthy pregnant women.

Conclusions. Possibly, the persisting infection and the high levels TNF- α assist reduction of the bone tissue density in pregnant women with perinatal infection.

Key words: pregnancy, infections, bone tissue, tumour necrosis factor- α .