

Б.М. Гасанова, Н.И. Дуглас

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЛАЦЕНТЫ

УДК 618.3-06:616.61-002.3

Показано, что для объективной оценки активности влияния хронического пиелонефрита (ХП) на фетоплацентарный комплекс возможно определение содержания про- и противовоспалительных цитокинов. Результаты исследования цитокинового профиля свидетельствуют о дестабилизации в иммунной системе женщин с ХП, способствующей в отсутствие прегравидарной подготовки и ранней профилактики плацентарной недостаточности развитию гестационных осложнений, даже при полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания. Установлено, что, несмотря на отсутствие специфических особенностей, в плаценте женщин с ХП выделяют изменения компенсаторного и субкомпенсаторного характера на фоне дистрофических, микроциркуляторных и других нарушений, отражающих не только обеспечение требуемых для существования плода условий, но и степень деструктивных повреждений при выраженных сдвигах иммунного равновесия.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, цитокины, плацентарная недостаточность, прегравидарная подготовка.

It has been shown that for an objective appraisal of the impact of active influence of chronic pyelonephritis on the feto-placental complex determining the constituents of pro- and anti-inflammatory cytokines is possible. The results of this research on cytokine status give an evidence of the unstabilised nature of the immune system in women with CP. In spite of the complete clinical and laboratory remission of the disease, contributions to the development of gestational complications were due to the lack of pregravidal training and early prevention of placental insufficiency. It has been established that despite the absence of specific features in the placenta of women with chronic pyelonephritis there are the compensatory and sub-compensatory changes against the backdrop of dystrophic, microcirculatory and other disorders, reflecting not only the provision of the required conditions for the existence of the fetus, but as well as the degree of destructive lesions and severe shift in immunological equilibrium.

Keywords: chronic pyelonephritis, cytokines, placental insufficiency, pregravid preparation.

Введение. Хронический пиелонефрит (ХП) – одно из наиболее распространенных заболеваний почек, особенно у женского населения активного репродуктивного периода [8]. Взаимосвязь хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей с нарушениями местного и системного иммунитета доказывают результаты ранее проведенных исследований [1,3], но детальный характер иммунопатологических реакций остается неустановленным. Однако очевидно, что иммунный ответ матери формируется в соответствии с потребностью в ограничении и устранении инфекционного процесса, сопряженного с догестационной иммунологической перестройкой, с одной стороны, и реализации генетически детерминированной программы вынашивания ребенка – с другой [10]. Нарушение тонких межсистемных взаимоотношений при ХП реализуется в неадекватной продукции факторов клеточного и гуморального иммунитета, причем

функциональная активность иммунокомпетентных клеток варьирует в зависимости от тяжести воспалительного процесса [3,5]. Данные о наличии и вариантах дисбаланса цитокинового профиля беременных с ХП единичны и не позволяют создать комплексного представления о дальнейшем течении беременности и исходе заболевания. С учетом заключений об отрицательном влиянии ХП на полноценное формирование фетоплацентарного комплекса, риске развития гестоза и недонашивания, анемии, плацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода и/или задержки его внутриутробного развития крайне важно уточнение причинно-следственных связей, выступающих предпосылками рождения нездоровых детей [8]. Реализация раннего выявления групп высокого риска развития гестационных осложнений сопряжена с возможностью своевременной их коррекции, что особо важно с учетом отдельных указаний о вероятности развития плацентарной недостаточности (ПН) вне зависимости от течения ХП [4,9]. Таким образом, выяснение регуляции межклеточных коммуникаций, опосредуемых системой цитокинов, у женщин с ХП позволит уточнить текущее состояние иммунной системы, степень выраженности нарушений и получить представление

о патогенезе акушерских осложнений.

Цитокины по биологическому действию подразделяются на провоспалительные – регуляторы иммунного ответа (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α), участвующие в формировании воспалительной реакции, и противовоспалительные – оказывающие защитное действие (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, INF-γ, пг/мл) [4,7]. Управление цитокиновым балансом представляется новым направлением воздействий при прегравидарной подготовке, что определило **цель** исследования: изучить динамику цитокинового профиля у беременных с ХП и различными морфологическими характеристиками плаценты.

Материалы и методы. В соответствии с целью научной работы было обследовано 120 беременных женщин, из них 30 – с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа) в возрасте от 20 до 32 лет (средний возраст 26,1±1,2 года).

В контрольную группу вошли женщины без хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в стадии обострения, заболеваний, связанных с нарушениями иммунологического надзора (опухолевые процессы, аллергические, иммунопролиферативные и аутоиммунные заболевания).

С целью изучения прогностической значимости оценки иммунного статус-

ГАСАНОВА Баху Мусалаевна – к.м.н., ассистент кафедры ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», dgma@list.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., акушер-гинеколог, зав. кафедрой ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@yandex.ru.

са беременных и его вариабельности в зависимости от морфологических характеристик плаценты обследовано 90 женщин с хроническим пиелонефритом в стадии клинко-лабораторной ремиссии (срок заболевания варьировал от 3 до 7 лет) в возрасте от 22 до 37 лет (средний возраст $26,7 \pm 1,8$ года).

В зависимости от морфологических характеристик плаценты и типов ПН они были разделены на группы:

- компенсации (с прегравидарной подготовкой) – с соответствием степени зрелости ворсин гестационному сроку, нормальным просветом сосудов, гиперплазией и гипертрофией терминальных ворсин ($n=32$);

- субкомпенсации – с несоответствием зрелости ворсин гестационному сроку, нарушением архитектоники ворсинчатого дерева, малокровием, сужением артериол и эктазией вен, мелких очагов кровоизлияний и тромбозов в межворсинчатом пространстве, инфарктов и псевдоинфарктов ($n=34$);

- с деструктивными нарушениями в плаценте – за счет воспалительной инфильтрации, очагов продуктивного воспаления, локализующихся в базальной мембране плаценты, и циркуляторных расстройств, выраженных дистрофическими изменениями и нарушением созревания ворсинчатого дерева ($n=24$).

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли на иммунологическом комплексе Stat-Fax 2100 с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Забор плазмы и исследование уровня цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10, ИФН- γ , ИЛ-10) выполняли в 22-24 недели беременности обследуемых.

Морфометрическое и морфологическое исследование плаценты проводили по стандартизированной схеме (А.П. Милованов, 1999), которая включала макроскопический анализ, вырезку материала и гистологическое изучение в три этапа.

Математическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 7.0». Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При исследовании цитокинового статуса беременных с ХП выявлены различия в уровне изучаемых

параметров в зависимости от морфологических характеристик плаценты и типа ПН.

ИЛ-1 β – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, немедленный выброс которого при действии патогенных факторов расценивается как ответная защитная реакция организма [2,7]. Достоверные различия в содержании индуктора синтеза белков острой фазы ИЛ-1 β определялись в группах контроля ($21,8 \pm 1,12$) и с отсутствием предгравидарной подготовки: при субкомпенсации ПН его уровень оказался повышен в 1,8 раза ($38,4 \pm 2,4$) ($p < 0,05$), деструктивных изменениях плаценты – в 2,4 раза ($52,8 \pm 3,6$) ($p < 0,05$).

Содержание ИЛ-8 – кофактора острофазовых реакций при воспалении [7] – достоверно превышало показатель здоровых беременных ($42,4 \pm 3,86$) в отсутствие прегравидарной подготовки у женщин с ХП: в группе с субкомпенсацией ПН – в 1,5 раза ($62,2 \pm 3,5$) ($p < 0,05$), при деструктивных изменениях плаценты ($74,7 \pm 3,3$) ($p < 0,05$) – в 1,8 раза.

Согласно канонам иммунного регулирования [7,11], ФНО- α , обладающий способностью стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, активировать гуморальные и клеточные иммунные реакции, гиперкоагуляцию и гемодинамические нарушения и оказывать неспецифическое цитотоксическое действие, является одним из интегральных маркеров активности воспаления в организме. Его уровень в группах с ХП, где не практиковали прегравидарную подготовку, оказался существенно повышен в сравнении с показателем здоровых беременных ($12,2 \pm 0,6$): при субкомпенсации – в 2,6 раза ($31,6 \pm 2,5$) ($p < 0,05$), при выраженной ПН, сопряженной с наличием воспалительных изменений в плаценте – в 3,8 раза ($46,8 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

Показатель ИЛ-10 у женщин с ПН, подтвержденной при морфологическом исследовании плаценты, был повышенным в сравнении с таковым у здоровых беременных ($7,86 \pm 0,8$) ($p < 0,05$). При субкомпенсации ПН уровень данного цитокина составил $18,3 \pm 1,4$ ($p < 0,05$), деструктивных изменениях в плаценте – $32,6 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Распределение показателей ИФН- γ , одного из мощных индукторов клеточного звена иммунной системы и цитотоксичности, в группах женщин с

ХП оказалось идентичным с возрастом в 2,7 раза ($43,8 \pm 2,4$) ($p < 0,05$) и 4 раза ($68,4 \pm 4,3$) ($p < 0,05$) при вариантах ПН – субкомпенсации и деструктивных изменениях плаценты.

Изучение уровня ИЛ-4 позволило установить достоверное его возрастание при развитии субкомпенсации ПН ($9,4 \pm 0,08$) ($p < 0,05$) и изменениях в плаценте воспалительного характера ($3,2 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о низкой резистентности организма беременных женщин с хроническими очагами инфекционно-воспалительного процесса.

Уровни цитокинов провоспалительного ряда в группе женщин с ХП, получавших прегравидарную подготовку и курс мероприятий по профилактике ПН, были практически сопоставимы с таковыми здоровых беременных, за исключением незначительного повышения уровня ИЛ-1 β .

Таким образом, нарушение адекватной перестройки цитокинового баланса может выступать причиной различных осложнений гестационного процесса – ПН, недонашивания. Возрастание активности провоспалительных цитокинов и сдвиг иммунологического равновесия в сторону Th-1 типа у беременных с ХП достоверно указывают на хронический адаптационный стресс иммунной системы, преобладающий в отсутствие комплексной прегравидарной подготовки и профилактики ПН.

Длительное существование очага хронического инфекционно-воспалительного процесса, инициирующего еще до беременности устойчивое дезадаптивное состояние, характеризует сложные патогенетические нарушения в системе «мать-плацента-плод» [6,10]. Выраженное угнетение иммунитета на системном уровне негативно влияло на морфофункциональную характеристику фетоплацентарного комплекса, соответственно, на исходы беременности и родов. Следовательно, реализация прегравидарной подготовки и профилактики ПН (диета с повышенным содержанием белка и полиненасыщенных жирных кислот; стабилизация липидно-белкового бисюла клетки (эссенциале, витамин Е/сумма токоферолов), коррекция микробиоценоза половых путей, улучшение метаболизма клетки и маточно-плацентарного кровотока (актовегин, трентал)) в ранние сроки беременности способствуют удержанию сбалансированности продукции про- и противовоспалительных цитокинов и в значительной степени компенсации ХП у женщин с

высоким риском рецидивирующего течения заболевания и гестационных осложнений.

Литература

1. Авдеева М. Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса / М. Г. Авдеева, В. В. Лебедев, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – №4. – С. 15–21.
2. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 6 (2). – С. 26–34.
3. Бережная Н.М. Cytokine regulation in pathology: rapid development and inevitable questions // Cytokines and inflammation. – 2007. – № 6 (2). – Р. 26–34.
4. Глуховец Б.И. Патология послеродового периода / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: Грааль, 2002. – 448 с.
5. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Pathology of the placenta / B.I. Glukhovets, N.G. Glukhovets. – SPb.: Graal, 2002. – 448 p.
6. Иммунный ответ, воспаление: учебное пособие по общей патологии / А.А. Майборода, Е.Г. Кирдей, И.Ж. Семинский, Б.Н. Цибель. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 112 с.
7. The immune response, inflammation: a manual on general pathology / A.A. Mayboroda, E.G. Kirdey, I. Zh. Seminsky, B. N. Tsibel. – M.: Medpress inform, 2006. – P. 112.
8. Истомина А.С. Инфекция мочевыводящих путей – современный взгляд на проблему / А.С. Истомина, Т. В. Жданова, А. В. Назаров // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 54, №14. – С.50–54.
9. Istomina A.S. Urinary tract infection - a modern approach to the problem / A.S. Istomina, T.V. Zhdanova, A.V. Nazarov // Urals medical journal. – 2008. – V. 54. – № 14. – P. 50–54.
10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–17.
11. Simbirtsev A.S. Cytokines - a new system of regulation of defense reactions // Cytokines and inflammation. – 2002. – № 1. – P. 9–17.
12. Синякова Л.А. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению / Л.А. Синякова, И.В. Косова // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – № 1. – С. 46.
13. Sinyakova L.A. Urinary tract infections in pregnant women. Current approaches to treatment / L.A. Sinyakova, I.V. Kosova // Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology. – 2008. – № 1. – P. 46.
14. Измestьева К.А. Адаптивные и компенсаторные реакции фетоплацентарного комплекса / К.А. Измestьева, Н.Р. Шабунина-Басок // Архив патологии. – 2010. – № 6. – С. 25–27.
15. Izmetstieva K.A., Shabunina-Basok N.R. Adaptive and compensatory reactions of the Fetus-placental complex / K.A. Izmetstieva, N.R. Shabunina-Basok // Archives of Pathology. – 2010. – № 6. – P. 25–27.
16. Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки definitive органов и тканей / Н.И. Цирельников // Архив патологии. – 2005. – № 1. – С. 54–57.
17. Tsirelnikov N.I. The placenta - fetus interrelations as basis of development and differentiation in definitive organs and tissues // Archives of Pathology. – 2005. – № 1. – P. 54–57.
18. George Cr. From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney / Cr. George // J. Nephrol. – 2006. – № 19. – Suppl 10. – P. 88–97.

А.А. Вахненко, В.П. Скурихина, Е.В. Масальская, Н.Р. Долбня, А.И. Данилова, Н.Н. Скурихина, В.В. Батаева ЗАБОЛЕВАНИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ ВЕСОМ

УДК 616.36

Приведены результаты анализа обследования пациентов с повышенным весом тела и состояния их билиарной системы. Показано, что значительная часть наблюдаемых больных относятся к группе риска по заболеваниям билиарного тракта. Независимо от степени ожирения эти пациенты имеют нарушения жирового обмена: атерогенную дислипидемию, нарушение гормональной функции. Значительная часть обследованных имеют патологию билиарной системы – неалкогольную жировую болезнь печени, наличие неоднородности желчи (сладж), конкременты в желчном пузыре. Выявлено, что повышенный вес, наряду с серьезной патологией сердечно-сосудистой системы и эндокринными нарушениями, влияет на общий обмен веществ и, в частности, на функциональные нарушения билиарной системы.

Ключевые слова: заболевания, билиарная система, желудочно-кишечная патология, избыточный вес.

The results of the analysis of patients with increased body weight examination and state of their biliary system are presented. It is shown that a significant part of the observed patients are in risk group for the biliary tract diseases. Regardless of the degree of obesity these patients have disorders of fat metabolism: atherogenic dyslipidemia, impaired hormonal function. A significant amount of the examined have pathology of the biliary system – non-alcoholic amyloid liver disease, the presence of bile heterogeneity (sludge), the gallstones. It is revealed that the increased weight, together with serious cardiovascular system pathology and endocrine disorders affects the overall metabolism and, in particular, functional disorders of the biliary system.

Keywords: disease, biliary system, gastrointestinal pathology, overweight.

ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Амурской области»: **ВАХНЕНКО Александр Артурович** – нач., msch28@mail.ru, **МАСАЛЬСКАЯ Елена Вячеславовна** – нач. терапевтического отделения госпиталя, врач терапевт, **ДОЛБНЯ Наталья Романовна** – врач ультразвуковой диагностики, **ДАНИЛОВА Анна Игоревна** – врач функциональной диагностики; **СКУРИХИНА Валерия Панкратьевна** – к.м.н., доцент ФПДО ГБОУ ВПО «Амурская государственная академия» МЗ РФ, lushadr@mail.ru; **СКУРИХИНА Наталья Николаевна** – врач кардиолог ОГАУЗ «Поликлиника №1», г. Томск, zygi.86@mail.ru; **БАТАЕВА Виктория Владимировна** – к.м.н., доцент Амурской гос. академии МЗ РФ, amurgma@list.ru.

Введение. Заболевания билиарного тракта относятся к числу широко распространенной желудочно-кишечной патологии. Учитывая, что заболевания билиарной системы (холецистит, желчнокаменная болезнь) чаще обнаруживаются у тучных пациентов, то возникает не только медицинская, но и важная социально-экономическая проблема [1, 4]. Число пациентов с патологией билиарной системы возросло за последнее десятилетие в России у лиц старше 50 лет на 5%, а старше 60 лет – до 20% [2]. Отмечена четкая

тенденция распространенности желчнокаменной болезни и роста числа операций по поводу холецистолитиаза [3].

У тучных пациентов врачи диагностируют функциональную патологию разных органов, серьезные заболевания: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистую патологию (ИБС, ГБ), эрозивно-язвенные дефекты пищеварительного тракта [5], синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного сонного апноэ. У этой группы пациентов чаще диагностируют