

## СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТОЗА

**Н.С. ВОРОНЦОВА**  
**А.А. КОНОПЛЯ**  
**И.Н. МЕДВЕДЕВА**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: kanabis@nm.ru*

Выявлены нарушения уровня про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови у пациенток с различной степенью тяжести гестоза. Определена эффективность применения комплексного стандартного лечения в коррекции нарушений уровня цитокинов у пациенток с различной степенью тяжести гестоза.

Ключевые слова: гестоз, иммунный статус, цитокины, стандартное лечение.

**Введение.** В настоящее время гестоз является одной из самых актуальных проблем современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток. Частота гестоза не имеет тенденции к снижению и составляет от 7,0 до 20,0%, при этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1-3].

Все большее число исследователей рассматривают гестоз как модель полиорганной недостаточности, в основе которой лежит генерализованная дисфункция эндотелиоцитов, тромбоцитов и трофобласта. Изучение механизмов формирования синдрома полиорганной недостаточности привело к признанию концепции системной воспалительной реакции, характеризующейся активацией фагоцитов – макрофагов/моноцитов, гранулоцитов, а также эндотелиоцитов, мастоцитов и тромбоцитов. В результате усиливается продукция свободных радикалов, цитокинов, протеиназ, дериватов арахидоновой кислоты, что приводит к генерализации патологического процесса [9]. Среди веществ, способных реализовать синдром генерализованной эндотелиальной дисфункции, в последнее время все больший интерес привлекают цитокины [7-8].

В связи с противоречивыми данными о нарушениях цитокинового статуса у пациенток с гестозом актуальным является исследование данных изменений на системном уровне и определение эффективности стандартного лечения в их коррекции.

**Цель работы** – установление изменений уровня про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток с различной степенью гестоза и эффективности стандартной фармакотерапии в коррекции выявленных нарушений.

**Материалы и методы.** Под постоянным наблюдением в ОБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Курска и ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находилось 58 беременных с гестозом различной степени тяжести. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 18 беременных женщин.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и 15-е сутки. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [6].

Количественная оценка уровней ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, неоптерина, ИЛ-4, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), ИЛ-2 в плазме крови проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа [5]. Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [4].

**Результаты.** У больных гестозом легкой степени тяжести при поступлении в стационар в плазме крови выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8), ИЛ-2 и уровня противовоспалительных (ИЛ-4, РАИЛ) цитокинов и неоптерина (табл. 1).

У категории пациенток со средней степенью тяжести гестоза при поступлении в плазме в большей степени, чем у пациенток предыдущей группы, повышается уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, неоптерина и РАИЛ (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень цитокинов в плазме крови у пациенток с гестозом различной степени тяжести (M±m)**

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с гестозом		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
ФНОα, пг/мл	17,2±1,1	23,5±1,21 <sup>*1</sup>	35,6±2,4 <sup>*1,2</sup>	40,8±2,2 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-1α, пг/мл	2,92±0,25	4,12±0,22 <sup>*1</sup>	4,96±0,2 <sup>*1,2</sup>	6,16±0,45 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-8, пг/мл	10,45±0,35	11,92±0,57 <sup>*1</sup>	14,44±0,77 <sup>*1,2</sup>	13,8±0,71 <sup>*1,2</sup>
Неоптерин, пг/мл	5,44±0,25	6,35±0,37 <sup>*1</sup>	8,44±0,66 <sup>*1,2</sup>	13,0±0,88 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-4, пг/мл	18,5±0,42	24,3±0,37 <sup>*1</sup>	25,8±0,93 <sup>*1</sup>	33,2±1,8 <sup>*1-3</sup>
РАИЛ, пг/мл	273,5±9,82	420,0±11,0 <sup>*1</sup>	557,2±47,26 <sup>*1,2</sup>	810,4±39,08 <sup>*1-3</sup>
ИЛ-2, пг/мл	0,75±0,03	12,25±0,38 <sup>*1</sup>	12,74±0,42 <sup>*1</sup>	16,12±0,61 <sup>*1,2</sup>

*Примечание.* Здесь и в табл. 2-4 звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

В плазме крови у пациенток с тяжелым гестозом достоверно выше, чем у предыдущих групп, концентрации ИЛ-1α, неоптерина, ИЛ-4, РАИЛ (табл. 1).

На фоне стандартной фармакотерапии у пациенток с гестозом легкой степени тяжести наблюдается еще большее повышение уровня в плазме крови ИЛ-8, РАИЛ и ИЛ-2 (табл. 2).

Таблица 2

**Уровень цитокинов в плазме крови у пациенток с легкой степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (M±m)**

Показатели	1	3	
	Здоровые	Пациентки с гестозом легкой степени	
		До лечения	После лечения
ФНОα, пг/мл	17,2±1,1	23,5±1,21 <sup>*1</sup>	24,7±2,0 <sup>*1</sup>
ИЛ-1α, пг/мл	2,92±0,25	4,12±0,22 <sup>*1</sup>	4,36±0,15 <sup>*1</sup>
ИЛ-8, пг/мл	10,45±0,35	11,92±0,57 <sup>*1</sup>	13,28±0,91 <sup>*1,2</sup>
Неоптерин, пг/мл	5,44±0,25	6,35±0,37 <sup>*1</sup>	7,08±0,54 <sup>*1</sup>
ИЛ-4, пг/мл	18,5±0,42	24,3±0,37 <sup>*1</sup>	26,1±2,3 <sup>*1</sup>
РАИЛ, пг/мл	273,5±9,82	420,0±11,0 <sup>*1</sup>	512,22±28,3 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-2, пг/мл	0,75±0,03	12,25±0,38 <sup>*1</sup>	13,48±0,56 <sup>*1,2</sup>

Применение стандартного лечения у больных гестозом средней степени тяжести не оказывает существенного влияния на уровень изучаемых в плазме крови цитокинов, вызывая лишь повышение уровня РАИЛ (табл. 3).

Таблица 3

**Уровень цитокинов в плазме крови у пациенток со средней степенью тяжести гестоза на фоне стандартного лечения (M±m)**

Показатели	1	3	
	Здоровые	Пациентки с гестозом средней степенью	
		До лечения	После лечения
ФНОα, пг/мл	17,2±1,1	35,6±2,4 <sup>*1</sup>	33,2±1,84 <sup>*1</sup>
ИЛ-1α, пг/мл	2,92±0,25	4,96±0,2 <sup>*1</sup>	5,14±0,26 <sup>*1</sup>
ИЛ-8, пг/мл	10,45±0,35	14,44±0,77 <sup>*1</sup>	13,76±0,79 <sup>*1</sup>
Неоптерин, пг/мл	5,44±0,25	8,44±0,66 <sup>*1</sup>	8,12±0,36 <sup>*1</sup>
ИЛ-4, пг/мл	18,5±0,42	25,8±0,93 <sup>*1</sup>	27,8±24 <sup>*1</sup>
РАИЛ, пг/мл	273,5±9,82	557,2±47,26 <sup>*1</sup>	726,0±41,6 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-2, пг/мл	0,75±0,03	12,74±0,42 <sup>*1</sup>	12,92±0,33 <sup>*1</sup>

У пациенток с тяжелым гестозом в плазме крови после проведенного стандартного лечения снижается, но не до уровня нормы, уровень неоптерина, тогда как концентрация ИЛ-1α достоверно выше, чем до лечения (табл. 4).

**Обсуждение.** Таким образом, для гестоза характерна иммуносупрессорная направленность параметров иммунной системы, следствием данной ситуации является значительная активация макрофагально-фагоцитарной системы с продукцией ИЛ-1α пропорционально тяжести гестоза. Выработка данного цитокина в первоначальном виде является защитной. Патологический процесс при гестозе определяется степенью тяжести данного акушерского синдрома и носит дополнительно гормонально зависимый характер. Следствием указанных нарушений является изменение концентраций таких цитокинов, как ФНОα и связанного с ним ИЛ-8 [1, 3, 8].



Таблица 4

**Уровень цитокинов в плазме крови у пациенток с тяжелой степенью гестоза на фоне стандартного лечения (M±m)**

Показатели	1	2	3
	Здоровые	Пациентки с тяжелым гестозом	
		До лечения	После лечения
ФНОα, пг/мл	17,2±1,1	40,8±2,2 <sup>*1</sup>	43,9±3,1 <sup>*1</sup>
ИЛ-1α, пг/мл	2,92±0,25	6,16±0,45 <sup>*1</sup>	7,72±0,27 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-8, пг/мл	10,45±0,35	13,8±0,71 <sup>*1</sup>	14,58±0,74 <sup>*1</sup>
Неоигтерин, пг/мл	5,44±0,25	13,0±0,88 <sup>*1</sup>	11,46±0,74 <sup>*1,2</sup>
ИЛ-4, пг/мл	18,5±0,42	33,2±1,8 <sup>*1</sup>	37,7±4,1 <sup>*1</sup>
РАИЛ, пг/мл	273,5±9,82	810,4±39,08 <sup>*1</sup>	734,4±65,8 <sup>*1</sup>
ИЛ-2, пг/мл	0,75±0,03	16,12±0,61 <sup>*1</sup>	16,12±0,5 <sup>*1</sup>

Подтверждением декомпенсации иммунного гомеостаза в условиях гестоза является увеличение концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) пропорционально тяжести состояния, что наблюдается в наших исследованиях.

Кроме этого, эффективность стандартной фармакотерапии в отношении нарушенных показателей цитокинового звена иммунитета на системном уровне недостаточна, что требует апробирования дополнительных средств и способов фармакологической коррекции у данной категории пациенток.

**Литература**

1. Ветров, В.В. Синдром эндогенной интоксикации при позднем гестозе / В.В. Ветров, Г.К. Бутаев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – № 49(3). – С. 83-88.
2. Демиденко, В.А. Иммуномодулирующие эффекты рефортана в послеоперационном периоде у пациенток с хроническим сальпингоофоритом / В.А. Демиденко, А.А. Конопля // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 3. – С. 60-65.
3. Киселева, Н.И. Современные представления о патогенезе гестоза / Н.И. Киселева // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т. 3, №3. – С. 5-13.
4. Лакин, Г.Ф. Биометрия // Г.Ф. Лакин – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
5. Лесков, В.П. Клиническая иммунология для врачей // В.П. Лесков, А.Н. Чередеев, Н.К. Горлина, В.Г. Новоженев. – М., 1997. – 120 с.
6. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике // В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
7. Мурашко, Л.Е. Оценка эффективности гипотензивных средств, применяемых при гестозе, и их влияние на эндотелиально-сосудистый фактор гипертензивного синдрома при беременности / Л.Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 32-36.
8. Щербавская, Э.А. Иммунологические механизмы прогрессирования гестоза / Э.А. Щербавская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 47-50.
9. Rinehart, В.К. Expression of placental cytokines tumor necrosis factor alpha, inter-leukin 1beta and interleukin 10 is increased in preeclampsia / В.К. Rinehart // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – № 181(4). – P. 915-920.

**CONDITION OF THE CYTOKINE STATUS AND EFFICIENCY OF STANDARD PHARMACOTHERAPY AT VARIOUS GRAVITY OF GESTOSIS**

**N.S. VORONCOVA  
A.A. KONOPLYA  
I.N. MEDVEDEVA**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: kanabis@nm.ru*

Disturbances of level of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in the blood plasma at patients with various severity level of gestosis are taped. Efficiency of application of standard treatment in correction of disturbances of level of cytokines at patients with various severity level of gestosis is defined.

Keywords: gestosis, the immune status, cytokines, standard treatment.