

СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМ ГЕСТОЗОМ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

И. В. Михно, В. М. Женило

Ростовский государственный медицинский университет,
Курс анестезиологии-реаниматологии, Ростов-на-Дону

Systemic Inflammatory Reaction in Females with Severe Gestosis During Surgical Delivery

I. V. Mikhno, V. M. Zhenilo

Rostov State Medical University, Course of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov-on-Don

Цель исследования. Изучить влияние оперативного родоразрешения на динамику изменений концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , γ -интерферона, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и неоптерина в венозной крови у женщин с тяжелым гестозом. Разработать метод коррекции СВР в периоперационном периоде. **Материалы и методы.** Проведено обследование 89 женщин, оперативное родоразрешение которым проводили на фоне спинномозговой анестезии. Группу контроля составили 30 женщин с неосложненной беременностью; группу I — 29 женщин с тяжелым гестозом; группу II — 30 женщин с тяжелым гестозом, которым применяли разработанный метод коррекции СВР в периоперационном периоде на основе дексаметазона и пентоксифиллина. Для определения уровня цитокинов и неоптерина в периферической крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проводили в динамике: 1-й этап — до операции, 2-й этап — во время операции (после ушивания апоневроза), 3-й, 4-й и 5-й этапы — в первые, третьи и на пятые сутки после операции. **Результаты.** У женщин с неосложненным течением беременности оперативное родоразрешение сопровождается увеличением концентрации ИЛ-1 β и неоптерина. Данная реакция ограничивается повышенным синтезом ИЛ-10. В послеоперационном периоде с третьих суток отмечается снижение уровня провоспалительных цитокинов. У беременных с гестозом тяжелой степени определяется значительное увеличение в венозной крови концентрации γ -интерферона, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и неоптерина, сниженный уровень противовоспалительных цитокинов — ИЛ-10 и ИЛ-4. На указанном фоне оперативное родоразрешение вызывает увеличение синтеза провоспалительных цитокинов и неоптерина с высоким уровнем на протяжении пяти суток послеоперационного периода. Разработанный метод коррекции СВР в периоперационном периоде у женщин с тяжелым гестозом снижает концентрацию γ -интерферона, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и неоптерина, способствует восстановлению баланса цитокиновой системы. **Заключение.** У женщин с неосложненной беременностью реакция цитокиновой системы при абдоминальном родоразрешении характеризуется увеличением провоспалительного потенциала во время операции и его снижением, начиная с третьих суток послеоперационного периода. Данная адаптационная реакция цитокиновой системы направлена на повышение противoinфекционной резистентности организма и стимуляцию нейроэндокринной катаболической системы. Беременность при тяжелой степени гестоза характеризуется развитием дисбаланса цитокинового статуса с превалированием провоспалительных цитокинов. Оперативное родоразрешение у них вызывает активацию механизмов СВР, на этом фоне в послеоперационном периоде формируется длительная фаза аутоагрессии с максимальной интенсивностью на третьи сутки. Применение разработанной терапии снижает уровень провоспалительных цитокинов и неоптерина, улучшает баланс дифференцировки Т-хелперов, что свидетельствует об уменьшении активности системы мононуклеарных фагоцитов и специфического клеточного иммунитета. **Ключевые слова:** гестоз, кесарево сечение, спинномозговая анестезия, цитокины, неоптерин.

Objective: to study the impact the impact of surgical delivery on the time course of changes in the concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , γ -interferon, IL-4, IL-6, IL-10, and neopterin in the venous blood of women with severe gestosis and to develop a method for correcting a perioperative systemic inflammatory reaction (SIR). **Subjects and methods:** 89 females in whom surgical delivery had been performed under spinal anesthesia were examined. A control group comprised 30 females with uncomplicated pregnancy; Group 1 included 29 females with severe gestosis; Group 2 consisted of 30 females with severe gestosis to whom the developed method of perioperative SIR correction with dexamethasone and pentoxifylline was applied. Solid-phase enzyme immunoassay was used to determine the peripheral blood level of the cytokines and neopterin. The study was conducted in the following steps: 1) before surgery; 2) during surgery (after aponeurosis suturing), 3), 4), and 5) on days 1, 3, and 5 postoperatively, respectively. **Results.** In females with uncomplicated pregnancy, surgical delivery was accompanied by increases in the concentrations of IL-1 β and neopterin. This reaction was limited by the increased synthesis of IL-10. Beginning with the third postoperative day, there was a reduction in the level of proinflammatory cytokines. Significantly elevated venous blood concentrations of γ -interferon, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and decreased levels of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10 and IL-4, were detectable in pregnant females with severe gestosis. Against the above background, surgical delivery caused an increase in the synthesis of proinflammatory cytokines and neopterin with the high level being within 5 postoperative days. The developed method for correction of perioperative SIR in females with severe gestosis lowered the concentrations of γ -interferon, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and neopterin and promoted the recovery of cytokine balance. **Conclusion:** In females with uncomplicated pregnancy, the reaction of the

cytokine system during abdominal delivery is characterized by an increase in the proinflammatory potential at surgery and its reduction, beginning with the third postoperative day. This adaptive reaction of the cytokine system is aimed at enhancing the body's anti-infectious resistance and stimulating the neuroendocrine catabolic system. Pregnancy in severe gestosis is characterized by the development of cytokine imbalance with a preponderance of proinflammatory cytokines. Surgical delivery induces activation of the mechanisms of SIR; at this background, a long phase of autoaggression postoperatively forms, with the maximum rate being seen on the third day. The developed therapy lowers the levels of proinflammatory cytokines and neopterin, and improves T-helper cell differentiation balance, which suggests the lower activity of mononuclear phagocytes and specific cell immunity. **Key words:** gestosis, cesarean section, peroxides, spinal anesthesia, cytokines, neopterin.

Одной из актуальных в современной акушерской анестезиологии-реаниматологии является проблема гестоза. В настоящее время гестоз тяжелой степени рассматривается как синдром критического состояния, модель полиорганной недостаточности, формирующейся на основе генерализованной эндотелиальной дисфункции, как следствие гиперпродукции биологически активных веществ на фоне снижения плацентарной перфузии с развитием артериальной гипертензии [1]. Значительная роль в патогенезе гестоза принадлежит системной воспалительной реакции (СВР), которая ведет к развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции [2–6]. Ряд патологических реакций при оперативном родоразрешении реализуется через те же механизмы, что и патогенез гестоза, вызывая взаимное потенцирование. При этом формируется «медиаторный взрыв», усиливающий степень повреждения организма, вызывающий истощение резервов адаптационных реакций. В подобной ситуации мобилизация значительной части энергии и повышенная трата субстратов направлены на поддержание системной воспалительной реакции, не имеющей биологической цели [2, 4].

Цитокины являются медиаторами иммунной системы и уровень их концентрации служит критерием активности СВР. Гиперцитокинемия не только относится к признакам СВР, но и обеспечивает ее прогрессирование. СВР при осложненной гестозом беременности является деструктивным процессом, отражающим чрезмерное повышение провоспалительного потенциала иммунной системы и агрессию медиаторов воспаления. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время, следует признать, что терапия гестоза тяжелой степени по-прежнему является трудной задачей, со значительной частотой осложненного течения периоперационного периода. Необходимо отметить, что терапевтическое воздействие должно соответствовать по времени, направленности и интенсивности происходящим в организме женщин с гестозом особенностям процессов адаптации и компенсировать патологические сдвиги гомеостаза. С этих позиций представляет интерес изучение закономерностей и особенностей развития адаптационной реакции цитокиновой системы у женщин с тяжелым гестозом.

Цель исследования — изучить влияние оперативного родоразрешения на динамику концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , γ -интерферона, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и неоптерина в венозной крови у женщин с тяжелым гестозом. Разработать метод коррекции СВР в периоперационном периоде.

Материалы и методы

Проведено обследование 89 женщин, оперативное родоразрешение которым проводили на фоне спинномозговой анестезии: до начала анестезии у женщин с неосложненной беременностью проводили инфузию физиологического раствора — 200 мл в/в капельно, при тяжелом гестозе применяли раствор ГЭК 6% (130/0,4) — волювен — 200 мл в/в капельно. В премедикацию вводили в/в анальгин 50% — 2,0 мл, димедрол 1% — 1,0 мл, этамзилат — 500 мг. В асептических условиях выполняли пункцию спинномозгового пространства набором «В. Браун» G27 «Pencan» под L-3 или L-4, вводили 0,5% маркаин-спинал 2,5–3,5 мл (в зависимости от роста). После введения местного анестетика инфузионную терапию проводили через периферический в/в катетер G 16-18 струйно (в среднем 400–600 мл физиологического раствора) до коррекции гемодинамических расстройств и стабилизации параметров кровообращения (СИ, АД и ЧСС). Выполняли профилактику синдрома аорто-кавальной компрессии. Во время развития спинномозговой анестезии вводили в/в атропин 0,1% — 0,5 мл. Блок развивался через 5 минут до уровня T-4 или T-5. Затем скорость инфузии физиологического раствора уменьшили (в/в капельно). У женщин с тяжелым гестозом в комплексе инфузионной терапии применяли волювен — 500 мл (с учетом введения до начала операции). Общий объем инфузии за время операции составлял 15–23 мл/кг массы тела. Кровопотеря — 8–13 мл/кг массы тела. Диурез от 50 до 200 мл. Проводили ингаляцию кислорода через лицевую маску — 5–6 л/мин, SpO₂ при этом составляла 94–99%. В послеоперационном периоде все роженицы в течение суток и более находились в отделении АР и получали общепринятую терапию.

Формирование групп обследованных женщин проводили методом стратифицированной рандомизации с учетом тяжести гестоза. Группу контроля составили 30 женщин с неосложненной беременностью; группу I — 29 женщин с тяжелым гестозом; группу II — 30 женщин с тяжелым гестозом, у которых применяли разработанный метод коррекции СВР по следующей схеме:

В предоперационную подготовку (за 6–12 ч до операции) назначали дексаметазон — 4 мг в/м и пентоксифиллин — 100 мг в/в.

В премедикацию (за 20 минут до начала операции) включали в/в пентоксифиллин — 100 мг. Выполняли спинномозговую анестезию (по вышеизложенной общепринятой методике). Во время развития спинномозговой анестезии (после интратекального введения маркаина-спинал) вводили в/в дексаметазон — 8 мг.

После операции роженицы группы II в течение трех суток получали пентоксифиллин — 100 мг в/в и дексаметазон — 4 мг в/м два раза в сутки.

Тяжесть гестоза определяли согласно шкале Goecke в модификации Г. М. Савельевой. Сравнимые группы (I и II) были сопоставимы по тяжести гестоза, характеру акушерской и экстрагенитальной патологии, паритету родов, росту-весовым показателям, сроку беременности (средний срок гестации — 37,8±0,5 нед.) и возрасту (средний возраст — 25,5±1,1 лет).

Забор крови у обследуемых женщин осуществляли с 9.00 до 10.00 часов (исключением является 2-й этап исследования) натошак из локтевой вены в стерильные центрифужные пробирки и немедленно центрифугировали при 3000 об/мин в течение 7-и минут. Отбирали сыворотку и на 10-й минуте от забора крови помещали в морозильную камеру. Для определения

Динамика цитокинового статуса у женщин группы контроля ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя на этапах исследования				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й этапы
ФНО- α (пг/мл)	2,51 \pm 0,27	2,84 \pm 0,31	3,44 \pm 0,34*	2,64 \pm 0,25	1,98 \pm 0,21 ^{#,^^,°}
ИЛ-1 β (пг/мл)	204,9 \pm 34,7	416,6 \pm 52,3**	377,4 \pm 51,9**	310,0 \pm 42,7	225,4 \pm 35,8 ^{#,^}
γ -интерферон (пг/мл)	25,9 \pm 2,3	23,8 \pm 2,0	38,0 \pm 2,8 ^{*,###}	32,1 \pm 2,6 [#]	28,6 \pm 2,5 [#]
ИЛ-4 (пг/мл)	1,92 \pm 0,28	1,73 \pm 0,21	2,53 \pm 0,43	5,45 \pm 0,57 ^{*,###,^^}	7,20 \pm 0,79 ^{*,###,^^}
ИЛ-6 (пг/мл)	13,6 \pm 1,8	17,2 \pm 2,2	23,9 \pm 2,5 ^{*,#}	39,3 \pm 3,5 ^{*,###,^^}	26,2 \pm 2,5 ^{*,###,°}
ИЛ-10 (пг/мл)	1,52 \pm 0,21	3,12 \pm 0,39 ^{***}	1,74 \pm 0,26 [#]	1,04 \pm 0,15 ^{###,^}	0,54 \pm 0,11 ^{*,###,^^,°}
Неоптерин (нмоль/л)	5,77 \pm 0,46	7,85 \pm 0,53 ^{**}	9,66 \pm 0,50 ^{***, #}	8,81 \pm 0,49 ^{***}	7,24 \pm 0,39 ^{*,^^,°}

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: статистическая значимость различий по сравнению с 1-м этапом: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; по сравнению со 2-м этапом: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$; по сравнению с 3-м этапом: ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,001$; по сравнению с 4-м этапом: ° — $p < 0,05$; °° — $p < 0,01$.

уровня цитокинов и неоптерина в периферической крови пациенток применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали наборы реагентов фирм: «Протеинный контур» (Санкт-Петербург) — ИЛ-1 β , ИЛ-6; «Вектор-Бест» (Новосибирск) — ФНО- α , ИЛ-4, γ -интерферон; «Biosource» — ИЛ-10, «IBL» — неоптерин. Исследование проводили на анализаторе «Multiscan Primari EIA V. 2.1-0». Построение калибровочной кривой и расчет концентрации выполняли с помощью компьютерной программы. Исследование концентрации цитокинов и неоптерина проводили в динамике: 1-й этап — до операции, 2-й этап — во время операции (после ушивания апоневроза), 3-й, 4-й и 5-й этапы — в первые, третьи и на пятые сутки после операции.

Статистическую обработку материала осуществляли пакетом прикладных программ «Excel» версия 7.0, раздел программы «Анализ данных» с использованием средней арифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Проверку гипотезы нормальности распределения всех имеющихся выборок данных проводили визуальным способом с помощью гистограмм (программа «STATISTICA 6 StatSoft», раздел программы «Graphs — Histogram — Normal Fit») с учетом (оценкой) значений коэффициентов асимметрии и эксцесса. При необходимости проводили цензурирование выборки по правилу «три сигма», экстремальные варианты при этом составили менее 8% от выборки. Статистическую значимость различий между группами обследованных женщин, а также достоверность изменений показателей на этапах исследования оценивали по t -критерию Стьюдента. Применяли двухвыборочный t -тест с различными дисперсиями для несвязанных выборок с двухсторонней вероятностью различия показателей. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У женщин с неосложненным течением беременности во время абдоминального родоразрешения повышается уровень неоптерина (на 36%) и ИЛ-1 β (на 103%), что является следствием активации системы мононуклеарных фагоцитов (табл. 1). Концентрация ИЛ-10 в венозной крови максимально повышается (в среднем на 105%), контролируя (ограничивая) синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, во время оперативного родоразрешения комплексная сбалансированная реакция цитокиновой системы направлена на повышение противоинфекционной резистентности организма и стимуляцию нейроэндокринной катаболической системы (высокая концентрация ИЛ-1 β активирует гипо-

таламус, что ведет к усилению секреции катаболических гормонов).

В послеоперационном периоде у родильниц группы контроля наиболее высокая активность системы мононуклеарных фагоцитов определяется в первые послеоперационные сутки, что отражено максимальной концентрацией неоптерина — в среднем 167% от исходной (неоптерин секретируется исключительно макрофагами в ответ на стимуляцию γ -интерферона и антигенов) [7, 8]. В дальнейшем отмечено постепенное снижение концентрации неоптерина, однако на пятые сутки после операции сохранялся уровень выше предоперационного (на 25%). Подобная динамика определялась и в изменении концентрации ФНО- α с уровнем на пятые сутки ниже исходного (на 21%). Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-10 в послеоперационном периоде также снижается, отражая уменьшение как провоспалительного, так и противовоспалительного потенциала иммунной системы. Максимальный уровень γ -интерферона регистрируется в первые сутки послеоперационного периода (в среднем 147% от исходного), а концентрация цитокина ИЛ-4 постепенно повышается на протяжении всего послеоперационного периода (на пятые сутки увеличение на 275% от исходного значения). Следует отметить, что цитокины γ -интерферон и ИЛ-4 являются антагонистами в направлении дифференцировки Т-хелперов. При высокой концентрации γ -интерферона нарушается баланс иммунитета с преобладанием Th1-зависимого типа иммунного ответа, стимулируется клеточный иммунный ответ и синтез провоспалительных цитокинов. В противоположность этому при высокой концентрации ИЛ-4 происходит дифференцировка Т-хелперов в Th2-клетки, которые продуцируют преимущественно противовоспалительные цитокины и индуцируют гуморальный иммунный ответ [9, 10]. На пятые сутки после операции высокий уровень ИЛ-4 на фоне нормализации концентрации γ -интерферона увеличивает сдвиг в сторону Th2-зависимого типа иммунного ответа, что отражает начинающуюся стимуляцию специфического гуморального иммунитета. Высокий уровень ИЛ-6 определяется на третьи и пятые сутки после операции — рост на 189 и 93%, соответственно, от исходного, что свидетельствует о завершении

Динамика цитокинового статуса у женщин с тяжелым гестозом группы I ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя на этапах исследования				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й этапы
ФНО- α (пг/мл)	4,73 \pm 0,48 $p_1 < 0,001$	6,00 \pm 0,57 $p_1 < 0,001$	7,79 \pm 0,51 $p_1 < 0,001^{***, \#}$	7,02 \pm 0,66 $p_1 < 0,001^{**}$	5,45 \pm 0,53 $p_1 < 0,001^{\wedge \wedge}$
ИЛ-1 β (пг/мл)	555,2 \pm 49,4 $p_1 < 0,001$	792,8 \pm 59,7 $p_1 < 0,001^{**}$	939,0 \pm 47,2 $p_1 < 0,001^{***}$	976,9 \pm 47,8 $p_1 < 0,001^{***, \#}$	642,3 \pm 45,1 $p_1 < 0,001^{\# \wedge \wedge, \circ \circ \circ}$
γ -интерферон (пг/мл)	38,1 \pm 2,4 $p_1 < 0,001$	39,4 \pm 3,3 $p_1 < 0,001$	49,9 \pm 2,9 $p_1 < 0,01^{** \wedge \#}$	52,0 \pm 2,4 $p_1 < 0,001^{***, \# \#}$	42,7 \pm 2,8 $p_1 < 0,001^{\circ}$
ИЛ-4 (пг/мл)	0,44 \pm 0,12 $p_1 < 0,001$	0,36 \pm 0,10 $p_1 < 0,001$	0,84 \pm 0,15 $p_1 < 0,001^{*, \# \#}$	0,60 \pm 0,14 $p_1 < 0,001$	1,79 \pm 0,25 $p_1 < 0,001^{***, \# \# \#, \wedge \wedge, \circ \circ}$
ИЛ-6 (пг/мл)	31,1 \pm 3,9 $p_1 < 0,001$	36,5 \pm 3,3 $p_1 < 0,001$	42,3 \pm 3,5 $p_1 < 0,001^*$	79,9 \pm 3,9 $p_1 < 0,001^{***, \# \# \#, \wedge \wedge \wedge}$	75,1 \pm 4,0 $p_1 < 0,001^{***, \# \# \#, \wedge \wedge \wedge}$
ИЛ-10 (пг/мл)	1,25 \pm 0,20	3,31 \pm 0,48 ***	1,46 \pm 0,24 $\#$	1,54 \pm 0,22 $\#$	1,30 \pm 0,30 $p_1 < 0,05^{\# \# \#}$
Неоптерин (нмоль/л)	11,92 \pm 0,54 $p_1 < 0,001$	13,18 \pm 0,51 $p_1 < 0,001$	15,48 \pm 0,56 $p_1 < 0,001^{***, \# \#}$	18,51 \pm 0,53 $p_1 < 0,001^{***, \# \# \#, \wedge \wedge \wedge}$	13,45 \pm 0,64 $p_1 < 0,001^{\circ, \circ \circ \circ}$

Примечание. Оценку различия уровней указанных показателей проводили между контрольной и группой I — p_1 на каждом этапе исследования.

острейшего периода воспалительной реакции (ИЛ-6 проявляет как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты, угнетая секрецию ИЛ-1 β и ФНО- α).

У беременных с тяжелым гестозом выявляется значительное повышение в венозной крови уровня провоспалительных цитокинов (в среднем ФНО- α на 79%, ИЛ-1 β на 183%, ИЛ-6 на 111%) по сравнению с аналогичными значениями у женщин группы контрольной (табл. 2). Регистрируется активация системы мононуклеарных фагоцитов — увеличение концентрации неоптерина на 114%. Определяется снижение концентрации ИЛ-4 (на 80%) и увеличение уровня γ -интерферона (на 52%), что отражает значительное преобладание Th1 зависимого иммунного ответа и активацию специфического клеточного иммунитета. Одновременно выявляется более низкая концентрация ИЛ-10 (на 23%), несмотря на высокий уровень ФНО- α (при тяжелом гестозе нарушаются нормальные физиологические связи и компенсаторные механизмы функциональных систем организма). Orange S. (2003) сниженную концентрацию ИЛ-10 в крови у женщин с тяжелым гестозом связывает с уменьшением синтеза данного противовоспалительного цитокина мононуклеарными фагоцитами. Вышеизложенное свидетельствует о дисбалансе цитокиновой системы и преобладании провоспалительного потенциала.

У женщин группы I во время оперативного родоразрешения определяется высокая концентрация неоптерина (в среднем на 68%) и цитокинов (ФНО- α на 126%, ИЛ-1 β на 90%, ИЛ-6 на 112%), что отражает выраженную активность системы мононуклеарных фагоцитов. Повышенный уровень γ -интерферона (на 66%) и сниженный ИЛ-4 (на 71%) свидетельствуют о значительном преобладании Th1 зависимого иммунного ответа и активации специфического клеточного иммунитета.

В послеоперационном периоде в группе I наиболее высокая активность системы мононуклеарных фагоцитов регистрируется на третьи послеоперационные сутки, при этом концентрация неоптерина превышает

уровень группы контроля в среднем на 110%. На пятые сутки после операции регистрируется снижение концентрации неоптерина (на 27% по сравнению с предыдущим этапом исследования). Подобная динамика определяется и в изменении концентрации ИЛ-1 β , максимальный уровень которой достигается на третьи сутки (в среднем на 215% выше аналогичного показателя группы контроля). Уровень ФНО- α на третьи сутки после операции также был значительно выше (на 166% от значений у родильниц группы контроля) и снижался на пятые сутки (на 22%). Наиболее высокая концентрация ИЛ-6 выявляется на третьи сутки послеоперационного периода (в среднем на 103% превышая аналогичный показатель женщин с неосложненной беременностью). Сходная динамика определяется и в изменении концентрации цитокина γ -интерферона — максимальный уровень на третьи сутки после операции (на 62% выше группы контроля) и снижение (на 18%) на пятые сутки. В послеоперационном периоде на всех этапах исследования регистрировался низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 по сравнению с аналогичными показателями группы контроля (на 67,9 и 75,0%, соответственно, в первые, третьи и на пятые сутки), что свидетельствует о значительном преобладании Th1 зависимого иммунного ответа у женщин группы II. Концентрацию ИЛ-10 в первые сутки послеоперационного периода регистрировали на более низком уровне, чем у женщин с гестозом средней степени тяжести, что отражает дисбаланс цитокинового статуса. На третьи и пятые сутки на фоне высокого уровня ФНО- α (ФНО- α является основным индуктором синтеза ИЛ-10) значительного уменьшения концентрации ИЛ-10 не происходит, и его уровень определяется выше группы контроля (на 48 и 141%, соответственно). Сохраняющийся высокий уровень ИЛ-10 на фоне относительно высоких, но снижающихся концентраций провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и γ -интерферона) и ИЛ-6 отражает снижение активности острейшего этапа СВР у женщин с гестозом тяжелой

Таблица 3

Динамика цитокинового статуса у женщин с тяжелым гестозом группы II ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя на этапах исследования				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й этапы
ФНО- α (пг/мл)	4,27 \pm 0,54 $p_1 < 0,01$	5,54 \pm 0,48 $p_1 < 0,001$	5,28 \pm 0,52 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	5,94 \pm 0,49 $p_1 < 0,001^*$	4,30 \pm 0,46 $p_1 < 0,001^{\wedge}$
ИЛ-1 β (пг/мл)	601,6 \pm 59,7 $p_1 < 0,001$	728,7 \pm 41,9 $p_1 < 0,001$	799,5 \pm 54,2 $p_1 < 0,001^*$	747,0 \pm 50,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	500,7 \pm 47,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05^{##,\wedge,\wedge,\circ}$
γ -интерферон (пг/мл)	40,5 \pm 2,8 $p_1 < 0,001$	34,8 \pm 2,7 $p_1 < 0,01$	41,4 \pm 3,2	42,9 \pm 3,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	36,1 \pm 2,9
ИЛ-4 (пг/мл)	0,32 \pm 0,08 $p_1 < 0,001$	0,59 \pm 0,13 $p_1 < 0,001$	1,55 \pm 0,22 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05^{***,##}$	1,61 \pm 0,31 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01^{***,##}$	3,16 \pm 0,39 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01^{***,##,\wedge,\wedge,\circ}$
ИЛ-6 (пг/мл)	26,1 \pm 2,9 $p_1 < 0,001$	33,8 \pm 3,7 $p_1 < 0,001$	37,3 \pm 3,3 $p_1 < 0,01^*$	65,0 \pm 4,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05^{***,##,\wedge,\wedge}$	57,7 \pm 5,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05^{***,##,\wedge,\wedge,\circ}$
ИЛ-10 (пг/мл)	1,14 \pm 0,18	3,19 \pm 0,49 ***	1,58 \pm 0,27 $^{##}$	1,69 \pm 0,26 $p_1 < 0,05^{##}$	1,41 \pm 0,27 $p_1 < 0,01^{##}$
Неоптерин (нмоль/л)	12,83 \pm 0,70 $p_1 < 0,001$	12,33 \pm 0,47 $p_1 < 0,001$	13,98 \pm 0,55 $p_1 < 0,001^{\#}$	15,79 \pm 0,59 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01^{***,##,\wedge}$	12,24 \pm 0,62 $p_1 < 0,001^{\wedge,\circ}$

Примечание. Оценку различия уровней указанных показателей проводили между контрольной и группой II — p_1 , а также между сравниваемыми группами (I и II — p_2) на каждом этапе исследования.

степени на пятые сутки после операции. Таким образом, у женщин с тяжелым гестозом формируется длительная фаза аутоагрессии с максимальной активностью на третьи сутки после операции.

На фоне проведения разработанного метода коррекции СВР отмечается ряд позитивных эффектов: во время оперативного родоразрешения повышается концентрация ИЛ-4 — на 64% по сравнению с группой I (табл. 3).

В первые сутки послеоперационного периода определяется более низкий уровень ФНО- α (на 33%) и ИЛ-1 β (на 15%). Повышенная концентрация ИЛ-4 (на 84%) и сниженный уровень γ -интерферона (на 17%) по сравнению с их значением в группе II свидетельствуют о меньшем сдвиге баланса дифференцировки Т-хелперов в сторону 1-го типа иммунного ответа.

Более выраженное позитивное влияние разработанного метода коррекции СВР определяется на третьи сутки после операции — ниже уровень неоптерина (в среднем на 15%), монокинов (ФНО- α — на 15%, ИЛ-1 β — на 24%, ИЛ-6 — на 19%) и γ -интерферона (на 18%), выше концентрация ИЛ-4 (на 168%) по отношению к аналогичным показателям родильниц I группы, что свидетельствует о снижении активности системы мононуклеарных фагоцитов и специфического клеточного иммунитета, об улучшении баланса дифференцировки Т-хелперов.

После проведения разработанной терапии положительные отличия по отношению к аналогичным показателям группы I сохраняются и на пятые послеоперационные сутки: ниже уровень ИЛ-1 β (на 22%), ИЛ-6 (на 23%), γ -интерферона (на 16%) и выше концентрация ИЛ-4 (на 77%), что свидетельствует о снижении активности СВР, более интенсивном восстановлении

цитокинового баланса и ауторегуляции системы иммунитета.

Заключение

У женщин с неосложненной беременностью выявлен ряд закономерностей: повышение активности фагоцитарной системы — неспецифического иммунитета (высокая концентрация неоптерина) во время оперативного родоразрешения дополняется активацией клеточного иммунитета (высокий уровень γ -интерферона) в первые сутки после операции и начинающейся стимуляцией гуморального иммунитета (повышенный уровень ИЛ-4) с пятых суток. При этом регистрируется в периферической крови максимальный уровень ИЛ-1 β и ИЛ-10 во время операции, ФНО- α и γ -интерферона в первые сутки, ИЛ-6 на третьи сутки, а концентрация ИЛ-4 последовательно увеличивается на протяжении пяти суток послеоперационного периода.

Беременность при тяжелой степени гестоза характеризуется развитием дисбаланса цитокинового статуса с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (γ -интерферона — в среднем на 52%, ИЛ-1 β — на 183%, ФНО- α — на 79% и ИЛ-6 — на 111%) и сниженной концентрацией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 — на 23% и ИЛ-4 — на 80%). Абдоминальное родоразрешение вызывает активацию механизмов СВР, о чем свидетельствует высокий уровень провоспалительных цитокинов и неоптерина в течение пяти суток после операции. На данном фоне формируется длительная фаза аутоагрессии (СВР) с максимальной интенсивностью на третьи сутки.

Применение разработанного метода коррекции СВР у женщин с тяжелым гестозом способствует улуч-

шению цитокинового баланса: на третьи сутки после оперативного родоразрешения (в период максимальной интенсивности СВР) снижается концентрация ФНО- α — на 15%, ИЛ-1 β — на 24%, ИЛ-6 — на 19%, γ -интерфе-

рона — на 18% и неоптерина — на 15%, повышается уровень ИЛ-4 — на 168%, что свидетельствует об уменьшении активности системы мононуклеарных фагоцитов и специфического клеточного иммунитета.

Литература

1. Хатий Х. Х., Подольский Ю. С., Хатий Н. Х., Глуцьева Н. А. К вопросу о механизме развития судорог при тяжелых формах гестоза. Вестн. интенс. терапии 2005; 5: 73–74.
2. Бурухина А. М., Пасман Н. М., Черных Е. Р. и др. Особенности синдрома системной воспалительной реакции при критических состояниях в акушерстве. В кн.: Материалы Всерос. междисц. науч.-практ. конф. Критические состояния в акушерстве и неонатологии. Петрозаводск; 2003. 285–287.
3. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности при септических состояниях и тяжелых гестозах. В кн.: Современная концепция патогенеза. Сб. науч. тр. Екатеринбург; 1999. 226–230.
4. Медведский И. Д., Зислин Б. Д., Юрченко Л. Н. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза. Анестезиология и реаниматология 2000; 3: 48–52.
5. Медведский И. Д., Серов В. Н., Шабурова Н. Р. Тяжелый гестоз с позиций синдрома системного воспалительного ответа. Вестн. интенс. терапии 2003; 1: 19–26.
6. Dekker G. A., Sibai B. M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179 (5): 1359–1375.
7. Куну Д. Н., Верещазин Е. И., Пасман Н. М. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. Вестн. интенс. терапии 1999; 2: 23–28.
8. Westermann J., Thiemann F., Gerstner L. Evaluation of New Simple and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Neopterin Determination. Clin. Chem. Lab. Med. 2000; 38 (4): 345–353.
9. Saito S., Umekage H., Sakamoto Y. et al. Increased T-helper 1-type immunity and decreased T-helper 2-type immunity in patients with preeclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 1999; 41 (5): 297–306.
10. Jonsson Y., Ekerfelt C., Berg G., Nieminen K. Systemic Th1/Th2 cytokine responses to paternal and vaccination antigens in preeclampsia: no differences compared with normal pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 2004; 51 (4): 302–310.
11. Orange S., Horvath J., Hemessy A. Preeclampsia is associated with a reduced interleukin-10 production from peripheral blood mononuclear cells. Hypertens. Pregnancy 2003; 22 (1): 1–8.

Поступила 24.05.06

ACCP 2007 – American College of Chest Physicians

From 20/10/2007 to 25/10/2007
In Chicago, Illinois, United States
Phone: +1 847 498-1400
Fax: +1 847 498-5460
Email: accp@chestnet.org
Website: http://www.chestnet.org

A.P.I.C.E 2007 International Symposium on Critical Care Medicine 22th Annual Meeting

From 9/11/2007 to 11/11/2007
In Venice, Italy
Phone: +39 040 660352
Fax: +39 040 660353
Email: apice@keycongressi.it
Website: http://www.keycongressi.it

SCCM 2008 – Society of Critical Care Medicine – 37th Critical Care Conference

From 2/2/2008 to 6/2/2008
In Honolulu, Hawaii, United States
Phone: +1 847 827 6888
Fax: +1 847 827 6886
Email: registration@sccm.org
Website: http://www.sccm.org

ATS 2008 – American Thoracic Society

From 16/5/2008 to 21/5/2008
In San Francisco, California, United States
Phone: +1 212 315-8658
Fax: +1 212 315-8653
Website: http://www.thoracic.org

IFFS – International Federation Shock Society

From 28/6/2008 to 2/7/2008
In Cologne, Germany
Phone: +49 (0)221 98957-0
Fax: +49 (0)221 98957-30
Email: sekretariat-neugebauer@uni-koeln.de

Society of Critical Care Medicine: 38th Critical Care Congress

From 31/1/2009 to 4/2/2009
In Nashville, Tennessee, United States
Phone: +1 847 827-6888
Fax: +1 847 827-6886
Email: info@sccm.org
Website: http://www.sccm.org