

# ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДВС-СИНДРОМЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Жестков А.В.<sup>1</sup>, Златогорская С.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава, г. Самара

<sup>2</sup> ММУ ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, г. Самара

**Резюме.** Проводилось исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови и соскобе из цервикального канала у беременных с хроническим ДВС-синдромом в III триместре. Отмечена тенденция к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов в соскобе из цервикального канала у беременных с хроническим ДВС-синдромом, в большей степени у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Показано различие профилей Th1-цитокинов в сыворотке и соскобе из цервикального канала у беременных в зависимости от активности хронического ДВС-синдрома. При невынашивании беременности инфекционного генеза в анамнезе профиль цитокинов в сыворотке и соскобе из цервикального канала изменяется. Сопоставление концентрации пулов оппозиционных цитокинов выявило идентичность соотношения TNF $\alpha$ /IL-10 в сыворотке и соскобе цервикального канала, значительное снижение соотношения IFN $\gamma$ /IL-4 и IL-1RA/IL-1 $\beta$  в соскобе из цервикального канала у беременных с хроническим ДВС-синдромом.

*Ключевые слова:* цитокины, хДВС-синдром, ФПН, цервикальный канал.

*Zhestkov A.V., Zlatogorskaya S.L.*

## PECULIARITY OF CYTOKINE SECRETION IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

**Abstract.** The cytokine concentration measured in serum and brush cytology of cervical canal in pregnant women with chronic disseminated intravascular syndrome. The serum concentrations of inflammatory cytokines were significantly elevated in brush cytology of cervical canal in pregnant women with chronic disseminated intravascular syndrome, especially in patients with infection genesis recurrent pregnancy loss in anamnesis. The profiles of Th1-cytokines in serum and brush cytology of cervical canal in pregnancy women were different depending on activity of chronic disseminated intravascular syndrome. The analysis of opposition cytokines pools reveals an similarity of TNF $\alpha$ /IL-10 in serum and brush cytology of cervical canal, IFN $\gamma$ /IL-4 и IL-1RA/IL-1 $\beta$  in brush cytology of cervical canal were significantly reduced in pregnant women with chronic disseminated intravascular syndrome. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 613-620)

## Введение

Хронический ДВС-синдром является одной из форм приобретенной тромбофилии, формирование которой описано при гестозе, хронической фетоплацентарной недостаточности, синдроме задержки развития плода [1, 2, 5]. По сравнению с острым ДВС-синдромом, особенности патогене-

за хронического менее четко очерчены. Считается, что основными причинами развития данного осложнения являются длительный инфекционный процесс и дисфункция иммунной системы [1, 5].

Имевший место до наступления беременности дисбиоз, реактивация персистентных вирусно-бактериальных ассоциаций во время нее способствуют нарушению местного иммунитета и облегчают проникновение микроорганизмов в амниотическую жидкость. Однако персистенция микроорганизмов в цервикальном канале не означает наличия внутриутробной инфекции, а выявляемость инфекционных патогенов не всегда отражает активность инфекционного процесса [3, 4].

### Адрес для переписки:

Златогорская Светлана Львовна  
4430008, г. Самара, ул. Калинина, 32,

ММУ ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко,  
лабораторное отделение.

Тел.: (846) 269-95-09 (раб.), 8-9277-30-49-00 (моб.).

E-mail: zlatogor@mail.ru

В связи с этим обоснованным представляется исследование профиля цитокинов на системном и местном уровне при различной акушерской патологии. Опубликован значительный массив данных, посвященный этому вопросу. Для цитокинов характерны дублирующие и перекрывающие эффекты, кооперативное взаимодействие в едином пространстве регуляторной сети, в связи с чем для большинства работ характерна фрагментарность исследования их концентрации в биологическом материале. С другой стороны, параллельное изучение секреции достаточно большого спектра разнонаправленных по своей биологической активности цитокинов на системном и местном уровне с одновременным определением соотношения оппозиционных пулов позволяет оценить сбалансированность цитокиновой регуляции при развитии патологических процессов [7].

Многими исследователями отмечается высокий уровень инфицированности пациентов с привычным невынашиванием беременности, которые имеют сниженный иммунный статус, способствующий персистенции патогенов [3, 4, 9, 10]. Однако формирование хронической фетоплацентарной недостаточности у таких пациентов происходит не всегда. Молекулярные механизмы влияния персистентной инфекции на течение гестационного процесса и систему гемостаза у беременных точно не определены и продолжают активно обсуждаться [9, 10, 12, 13].

Известно, что цитокины регулируют работу системы гемостаза и координируют межклеточные взаимодействия. Предполагается, что разница в концентрации сывороточных цитокинов: высокая или надпороговая, – становится ведущей в активации фагоцитарных функций нейтрофилов, или формировании феномена лейкоцитарной депрессии, что может служить основанием для прогнозирования коагулопатических и гнойно-септических осложнений послеродового периода [1, 2]. Возникающая необходимость в оперативном родоразрешении приводит к дополнительной активации каскада провоспалительных цитокинов.

Перечисленные факторы определяют не только высокий процент перинатальных потерь, но и вносят свой вклад в формирование премо-ридного состояния при беременности, что определяет актуальность исследований, посвященных изучению взаимодействия цитокиновой системы и системы гемостаза при данной акушерской патологии.

Целью настоящей работы было исследование профиля цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в сыворотке крови и соскобе цервикального канала при хроническом ДВС-синдроме у беременных с хФПН и невына-

шиванием беременности инфекционного генеза в анамнезе.

## Материалы и методы

Было обследовано 50 женщин в III триместре беременности с фетоплацентарной недостаточностью (хФПН) и клинико-лабораторными признаками хронического ДВС-синдрома, подписавших информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Диагноз «хроническая фетоплацентарная недостаточность» был поставлен на основании результатов клинического, ультразвукового, доплерографического обследования. Всем женщинам проводилось определение параметров коагуляционного гемостаза, на основании которого определялись наличие и активность хронического ДВС-синдрома. Беременные, имеющие в анамнезе невынашивание беременности инфекционного генеза, были выделены в отдельную группу (n = 11). Контроль составили 15 женщин с физиологическим течением беременности в III триместре без осложненного акушерско-гинекологического анамнеза и дезадаптационных изменений параметров коагулограммы. Все группы были сопоставимы по возрасту, сроку гестации, числу беременностей и родов. Критериями исключения были: анемия беременных, наличие активных инфекционных процессов, аутоиммунной патологии, заболеваний нервной, эндокринной систем, наркомании и никотиновой зависимости, положительных тестов на ВИЧ, сифилис и HBs-АГ.

Концентрация цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  определялась в сыворотке крови и секрете цервикального канала методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (СПб) на роботизированном иммуноферментном анализаторе Chem Well (Awareness Technology, США). Кровь для исследования забиралась в утренние часы, параметры гемостаза определялись немедленно, сыворотка замораживалась и хранилась до дня исследования при t = -40°C. Соскоб с цервикального канала выполнял во время осмотра лечащий врач с использованием коммерческих одноразовых систем «Femina». Ланцет с полученным материалом немедленно погружался в стерильный физраствор, объемом 2,0 мл. Полученная суспензия аликвотировалась в стерильные пробирки (Eppendorf, Гамбург) и хранилась до дня исследования при t = -40°C.

Исследование параметров коагуляционного гемостаза проводилось на оптическом коагулометре «Астра» (г. Уфа) и включало в себя определение активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени (ТВ),

концентрации фибриногена (Ф), активности антитромбина III (АТ-III) хромогенным методом, XIIa-зависимого фибринолиза (XIIa-ЗФ). Скрининг дисфункции в системе протеина С и циркуляции волчаночного антикоагулянта с использованием диагностических наборов ООО «Технология-Стандарт», Барнаул. Оценка активности хДВС-синдрома включала в себя выявление неоднократного повышения уровня тромбинемии, оценивавшейся в о-фенантролиновом тесте и увеличение концентрации легкой фракции поврежденных эритроцитов при хДВС-синдроме фиколл-верографинным способом (Баркаган З.С., Тамарин И.В., 1987). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и вычислением средней арифметической (М), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t) для парных выборок.

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 1. Возрастной диапазон и средний срок гестации составили соответственно: в 1-й группе:  $26,5 \pm 3,3$  лет ( $35 \pm 2,2$  недели), во 2-й группе:  $28,2 \pm 5,2$  года ( $31,6 \pm 2,3$  недели), в 3-й группе:  $25,5 \pm 3,8$  года ( $33,5 \pm 3,2$  недели). Группа беременных, не имеющих осложненного акушерского анамнеза, довольно разнородна по степени компенсации фетоплацентарной недостаточности, наличию признаков внутриутробной гипоксии плода, выявлению синдрома задержки развития плода (табл. 1). Хроническая фетоплацентарная недостаточность часто развивается при осложненном гестозом течении беременности. Нами отмечено, что частота выявляемости гестоза была в 1,3 раза ниже

в группе женщин с привычным невынашиванием беременности инфекционного генеза в анамнезе, что связано, на наш взгляд, с большей однородностью этого контингента пациенток. Частота экстрагенитальной патологии в обеих группах с хФПН была выше, по сравнению с контролем, но соизмерима между собой и составила 42,7% и 38,8% случаев соответственно по группам. Хронические урогенитальные инфекции чаще выявлялись в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности (38,2%). При отсутствии осложненного акушерского анамнеза у женщин с хронической фетоплацентарной недостаточностью тот же показатель составил 22,8% против 24,6% в контрольной группе. Частота возникновения угрозы прерывания была так же выше в группе беременных, имеющих в анамнезе указание на привычное невынашивание.

Исследование коагуляционного гемостаза у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью выявило признаки хронического ДВС-синдрома: активацию прокоагулянтного звена, повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, изменения в системе естественных антикоагулянтов, снижение фибринолитической активности (табл. 2). Для хронического ДВС-синдрома характерно длительное течение, нарушение органной трофики с одновременным формированием тромбов. При волнообразной фибринации отмечаются колебания в уровне тромбинемии, что осложняет лабораторное выявление хДВС [5]. Поэтому в качестве клинического критерия отбора пациенток для развернутого исследования коагуляционного гемостаза нами была выбрана хроническая фетоплацентарная недостаточность, при которой формирование хДВС-синдрома яв-

ТАБЛИЦА 1. СТРУКТУРА АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ

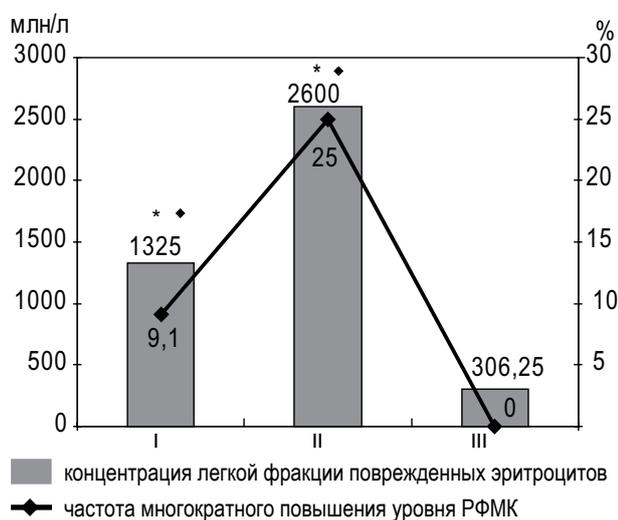
№ группы	Особенности гестационного периода (кол-во пациенток)	Степень компенсации ФПН		СЗРП	ВУГП	Гестоз	Угроза прерывания беременности
		Компенсированная	Субкомпенсированная				
1 группа	Фетоплацентарная недостаточность без осложненного акушерского анамнеза (n = 39)	41,3%	58,7%	31,6%	19,3%	35,9%	15,4%
2 группа	Фетоплацентарная недостаточность с невынашиванием беременности инфекционного генеза в анамнезе (n = 11)	47,7%	52,3%	27,2%	31,8%	27,3%	27,3%
3 группа	Физиологическая беременность (n = 15)	0	0	0	0	0	16,3%

ТАБЛИЦА 2. СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (X±σ)

Параметры коагулограммы	Физиологическая беременность (n = 15)	хДВС	
		Беременность, осложненная хронической фетоплацентарной недостаточностью (n = 39)	Беременность на фоне синдрома привычной потери плода, осложненная хронической фетоплацентарной недостаточностью (n = 11)
АЧТВ, с	53,0±1,8	48,5±2,6*	47,9±2,2*
ПИ, с	16,8±0,4	15,7±0,9	15,8±0,8
ТВ, с	18,7±0,9	20,3±1,6	19,8±1,2
Ф, г/л	4,7±0,3	5,5±0,9*	5,3±0,6*
АТ III, %	81,8±9,6	75,6±3,2*	74,3±3,6*
Протеин С, %	87,6±6,8	75,3±3,5	77,4±2,8
XIIa-3Ф, мин	34,7±5,6	39,5±6,5*	42,4±7,2*
РФМК, с	12,0±1,5	16,8±1,2*	16,9±1,4*

**Примечание:** \* – достоверные различия в сравнении с физиологической беременностью (p < 0,05).

ляется патогенетически обоснованным. Лабораторным критерием наличия хДВС-синдрома было выбрано неоднократное повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в о-фенантролиновом тесте, а его активности – увеличение концентрации легкой фракции поврежденных эритроцитов. Нами было обнаружено, что в группе с привычным невынашиванием беременности инфекционно-



**Рисунок 1. Характеристика активности хронического ДВС-синдрома у беременных в III триместре**

**Примечания.**

I – хДВС при беременности, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью;

II – хДВС при беременности, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью, на фоне синдрома привычной потери плода инфекционного генеза;

III – физиологическая беременность.

Достоверность: \* – p < 0,01 в сравнении с физиологической беременностью; \* – p < 0,01 между группами беременных.

го генеза в анамнезе концентрация фрагментированных эритроцитов достоверно выше, чем у пациенток без осложненного акушерского анамнеза. Многократное (более 2-х раз) увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме также чаще сопровождало развитие хронического ДВС-синдрома у пациенток указанной группы (рис. 1). В связи с этим активность хронического ДВС-синдрома у беременных с невынашиванием беременности была выше. Эти данные согласуются с результатами клинического обследования.

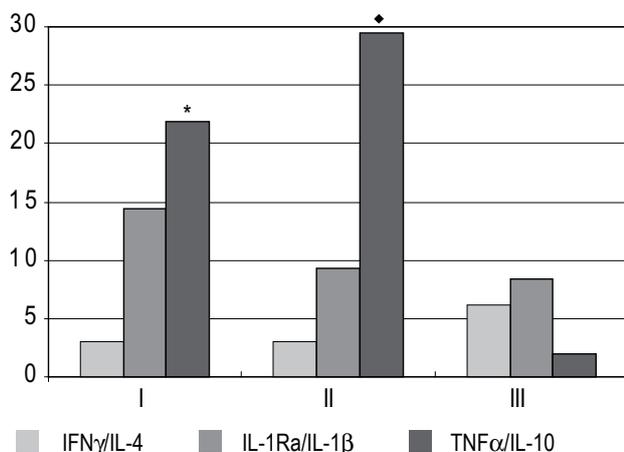
В таблице 3 представлены результаты исследования профиля цитокинов IL-1β, IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα, IFNγ в сыворотке крови у беременных с хДВС-синдромом и нарушением функционирования фетоплацентарного комплекса. Анализ концентрационного соотношения оппозиционных пулов цитокинов представлен на рисунке 2. Обращает на себя внимание значительное увеличение соотношения TNFα/IL-10 у беременных с хДВС-синдромом и фетоплацентарной недостаточностью, наиболее выраженное у беременных с невынашиванием беременности инфекционного генеза анамнезом. Отмечено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у беременных в III триместре с фетоплацентарной недостаточностью и признаками хронического ДВС-синдрома. В обеих группах беременных отмечается достоверно значимое увеличение концентрации IL-1β и TNFα, наиболее выраженное у женщин, имеющих в анамнезе невынашивание беременности инфекционного генеза. В этой же группе пациентов отмечен подъем концентрации IL-6 и IL-8 в сыворотке.

ТАБЛИЦА 3. ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ В III ТРИМЕСТРЕ ( $\bar{X} \pm \sigma$ )

Концентрация цитокинов, пг/мл	Физиологическая беременность (n = 15)	Хронический ДВС	
		Беременность, осложненная хронической фетоплацентарной недостаточностью (n = 39)	Беременность на фоне синдрома привычной потери плода, осложненная хронической фетоплацентарной недостаточностью (n = 11)
IL-1 $\beta$	22,74 $\pm$ 6,23	154,89 $\pm$ 220,72*	28,54 $\pm$ 12,41**
IL-1Ra	125,27 $\pm$ 23,93	291,7 $\pm$ 190,30*	882,54 $\pm$ 103,3* **
IL-4	4,44 $\pm$ 2,73	5,15 $\pm$ 0,34	4,16 $\pm$ 12,51
IL-6	5,21 $\pm$ 4,58	16,584 $\pm$ 10,15*	5,7 $\pm$ 1,2
IL-8	47,14 $\pm$ 96,3	62,56 $\pm$ 43,64*	47,36 $\pm$ 30,37
IL-10	8,24 $\pm$ 6,3	14,38 $\pm$ 6,14*	36,19 $\pm$ 33,78*
TNF $\alpha$	13,66 $\pm$ 9,56	47,73 $\pm$ 48,95*	26,09 $\pm$ 2,19*
IFN $\gamma$	13,64 $\pm$ 6,64	17,8 $\pm$ 10,3	18,03 $\pm$ 16,06

**Примечания:** \* – достоверные различия в сравнении с физиологической беременностью ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия в сравнении с беременностью, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью ( $p < 0,05$ ).

В настоящее время не оставляет сомнения наличие связи между вирусно-бактериальной персистенцией и синдромом потери плода, причем отсутствие инфекционного агента в цервикальном канале при детекции методом ПЦР



**Рисунок 2. Соотношение концентраций разнонаправленных по биологической активности цитокинов в сыворотке беременных в III триместре с хроническим ДВС-синдромом**

**Примечания.**

I – хДВС при беременности, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью;

II – хДВС при беременности, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью, на фоне синдрома привычной потери плода инфекционного генеза;

III – физиологическая беременность.

Достоверность: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с физиологической беременностью; \* –  $p < 0,01$  в сравнении с физиологической беременностью.

не исключает персистенции в эндометрии. Хронические воспалительные процессы в репродуктивном тракте вызваны с одной стороны снижением резистентности организма, с другой обуславливают дополнительные изменения в системном и местном иммунитете.

В связи с этим, нами было проведено определение концентрации цитокинов в соскобе цервикального канала у беременных с хДВС-синдромом. Полученные результаты представлены в таблице 4. Отмечается тенденция к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов у беременных с хроническим ДВС-синдромом, в большей степени у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Профиль Th1-цитокинов, секреция которых активирована в цервикальном канале, отличается от сывороточного профиля у тех же пациентов. Обращает на себя внимание высокая концентрация преимущественно IL-1 $\beta$  и IL-8. Статистическая обработка результатов, отражающих увеличение концентрации IL-6 и TNF $\alpha$  в соскобе цервикального канала у обследуемых женщин, достоверной значимости не выявило. При сопоставлении концентрации пулов оппозиционных цитокинов обращает на себя внимание аналогичность соотношения TNF $\alpha$ /IL-10 в сыворотке и соскобе цервикального канала во всех группах пациенток. Анализ соотношения IFN $\gamma$ /IL-4 и IL-1RA/IL-1 $\beta$  выявил значительное снижение у беременных с хДВС-синдромом (рис. 3).

## Обсуждение

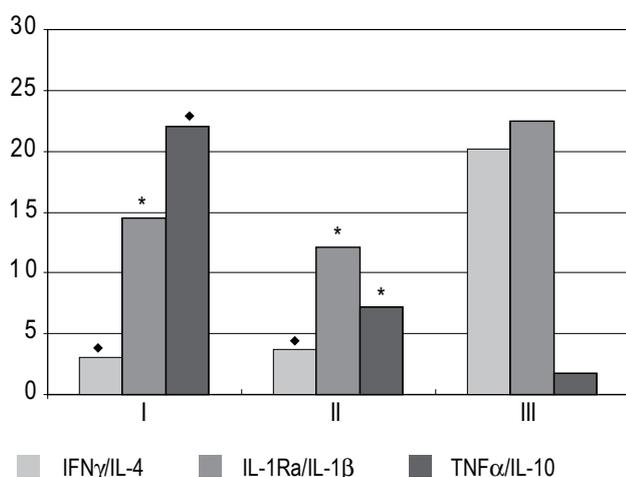
При хроническом ДВС-синдроме наблюдается транзиторная тромбинемия, поэтому единич-

ТАБЛИЦА 4. ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ В СОСКОБЕ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ( $\bar{X} \pm \sigma$ )

Концентрация цитокинов, пг/мл	Физиологическая беременность (n = 15)	Хронический ДВС	
		Беременность, осложненная хронической фетоплацентарной недостаточностью (n = 39)	Беременность на фоне синдрома привычной потери плода, осложненная хронической фетоплацентарной недостаточностью (n = 11)
IL-1 $\beta$	107,79 $\pm$ 25,23	282,56 $\pm$ 63,7*	162,3 $\pm$ 244,01*
IL-1Ra	2592,29 $\pm$ 265,62	2210,31 $\pm$ 1429,4*	1997,66 $\pm$ 711,99*
IL-4	7,63 $\pm$ 3,12	3,36 $\pm$ 0,55*	6,96 $\pm$ 3,77
IL-6	2,87 $\pm$ 0,41	4,25 $\pm$ 3,95*	2,83 $\pm$ 3,15*
IL-8	218,4 $\pm$ 12,12	367,57 $\pm$ 174,92*	453,31 $\pm$ 327,36*
IL-10	56,50 $\pm$ 14,75	9,38 $\pm$ 11,05* **	17,79 $\pm$ 13,09* **
TNF $\alpha$	17,99 $\pm$ 5,41	21,35 $\pm$ 4,07	17,38 $\pm$ 11,21
IFN $\gamma$	845,66 $\pm$ 30,37	350,12 $\pm$ 382,94	1085,9 $\pm$ 149,5

**Примечание:** \* – достоверные различия в сравнении с физиологической беременностью ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия в сравнении с беременностью, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью ( $p < 0,05$ ).

ные исследования коагуляционного гемостаза не всегда позволяют с достаточной степенью уверенности говорить о наличии данного осложнения. В нашей работе мы использовали алгоритм



**Рисунок 3. Соотношение концентраций разнонаправленных по биологической активности цитокинов в соскобе цервикального канала у беременных в III триместре с хроническим ДВС-синдромом.**

I – хДВС при беременности, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью;  
 II – хДВС при беременности, осложненной хронической фетоплацентарной недостаточностью, на фоне синдрома привычной потери плода инфекционного генеза;  
 III – физиологическая беременность.

Достоверность: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с физиологической беременностью; \* –  $p < 0,01$  в сравнении с физиологической беременностью.

клинико-лабораторных исследований, которые позволили не только выявить хронический ДВС-синдром, но и оценить степень патологической активации системы гемостаза.

Роль цитокинов в формировании тромбогенного потенциала значительна, а тяжесть и частота коагулопатических осложнений пропорциональны степени дисфункции иммунной системы [1, 2]. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей секреции цитокинов и установление корреляционных связей с изменением параметров гемостаза, дополненных данными клинического обследования.

Нами выявлено снижение резервов естественных антикоагулянтов протеина С, антитромбина III у беременных с хроническим ДВС-синдромом, что сопряжено, по мнению ряда исследователей, с дисфункцией эндотелия [10, 11]. IL-6 обладает как про-, так и противовоспалительным потенциалом: ингибирует секрецию IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , усиливает продукцию IL-1Ra, не вызывает экспрессии молекул адгезии на эндотелии сосудов и увеличивает синтез острофазных белков. В нашей работе отмечено увеличение концентрации сывороточного IL-6 в 3,2 раза у беременных с хФПН и отсутствие значимого изменения содержания данного цитокина в сыворотке у беременных с хФПН, имеющих отягощенный акушерский анамнез. На наш взгляд, полученные данные согласуются с адаптационно-регуляторной теорией [7], согласно которой длительная стимуляция иммунной системы приводит к истощению компенсаторных механизмов, что имеет место при невынашивании беременности инфекционного генеза.

Увеличение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови беременных с хроническим ДВС-синдромом коррелирует с увеличением концентрации ИЛ-1 $\beta$  и активностью хДВС-синдрома. Значительного подъема концентрации ИЛ-8 в сыворотке мы не наблюдали (максимальное значение до 126,2 пг/мл).

Значительного подъема концентрации ИЛ-6 в соскобе цервикального канала ни у одной пациентки нами не было отмечено. Из данных литературы известно о существовании корреляции между значительным повышением концентрации ИЛ-6 в слизи цервикального канала и последующими преждевременными родами [4]. В нашем исследовании у всех женщин была пролонгирована беременность. Отмечена высокая концентрация ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в соскобе из цервикального канала у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и хДВС-синдромом. Данные результаты, на наш взгляд, могут отражать наличие и возможную реактивацию хронических вирусно-бактериальных инфекций урогенитального тракта у данной категории пациенток. При этом нами было отмечено различие профилей Th1-цитокинов в сыворотке и соскобе из цервикального канала у беременных с разной степенью активности хронического ДВС-синдрома (рис. 1). Обращают на себя внимание высокие значения IFN $\gamma$  в соскобе из цервикального канала у пациенток с привычным невынашиванием беременности инфекционного генеза в анамнезе. Такой факт не исключает наличие внутриутробного инфицирования плода, что впоследствии и было подтверждено для этих пациенток. Приведенная дисперсия в результатах изучения концентраций цитокинов отражает неоднородность групп, с которой в клинике практикующий врач имеет дело.

Изучение соотношения концентрации пулов альтернативных по своей биологической активности цитокинов позволило выявить значительное увеличение соотношения TNF $\alpha$ /ИЛ-10 у беременных с хронической формой ДВС-синдрома как в сыворотке, так и соскобе. В литературе имеются указания на снижение концентрации ИЛ-10 в сыворотке у беременных с гестозами и уменьшении его ограничивающего влияния на продукцию провоспалительных цитокинов [7]. В нашей работе мы не отметили достоверного изменения концентрации ИЛ-10 в сыворотке у беременных с хДВС-синдромом. Соотношение концентраций ИЛ-1Ra/ИЛ-1 $\beta$  в группе беременных с хФПН и невынашиванием беременности в анамнезе были сопоставимы с данными в контрольной группе.

Нарушение баланса альтернативных по своей биологической активности цитокинов лежит в основе как острых, так и хронических заболеваний. Однако до настоящего времени остается крайне актуальным вопрос о причинах перехода

из состояния инфицированности в воспалительный процесс. Полученные данные позволяют предполагать наличие взаимосвязи между степенью дисбаланса цитокиновой системы и активностью хронического ДВС-синдрома у беременных с привычным невынашиванием инфекционного генеза, что позволяет предложить новые подходы к комплексной оценке состояния адаптационных систем и степенью готовности беременной к родам.

## Список литературы

1. Витковский Ю.А., Белокрыницкая Т.Е., Кузник Б.И. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 2. — С. 13-16.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8. — № 5-6. — С. 745-753.
3. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Особенности продукции цитокинов при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2006. — № 3. — С. 35-38.
4. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 176 с.
5. Момот А.П. Патология системы гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.
6. Сотникова Н.Ю. Новые направления в иммунологии репродукции // Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты. 2-я Российская конференция. Вводные лекции и тезисы докладов // Rus. J. Immunol. — 2007. — Vol. 9. — P. 27-34.
7. Щербавская Э.А. Изменение цитокинового профиля как адаптационный процесс в ходе прогрессирования гестоза // Проблемы репродукции. — 2003. — № 3. — С. 49-54.
8. Basso V., Gimenez F., Lopez C. IL-1b, IL-6 and IL-8 levels in gynecologic infections // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. — 2005. — Vol. 13. — P. 207-211.
9. Eckmann L., Kagnoff M.F., Fierer J. Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry // Infect. Immun. — 2003. — Vol. 71. — P. 4569-4574.
10. Esmon C.T. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway // Seminars in thrombosis and hemostasis. — 2006. — Vol. 32, N 1. — P. 49-60.

11. Mantovani A., Bussolino F., Introna M. Cytokines regulation of endothelial cell function from molecular level to bedside // *Immunology Today*. – 1997. – Vol. 18, N 5. – P. 231-240.

12. Savada M., Otsuki K., Mitsukawa K., Yakuwa K., Nagatsuka M., Okai T. Cervical inflammatory cytokines and other markers in the cervical mucus of pregnant women with lower genital tract infection // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2006. – Vol. 92. – P. 117-121.

13. Törnblom S.A., Klimaviciute A., Byström B., Chromek M., Brauner A., Ekman-Ordeberg G. Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2005. – Vol. 3, N 39. – P. 7827-7839.

*поступила в редакцию 26.06.2007*

*принята к печати 22.10.2007*