

Динамика фактора некроза опухоли- α при остеопеническом синдроме у беременных с перинатальным инфицированием

Г.С. Манасова

Одесская национальная медицинская академия

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

Обследованы 363 беременных: группу I А составили 192 беременные с остеопеническим синдромом на фоне перинатального инфицирования; в группу сравнения (I Б) вошли 43 беременных с инфицированием без остеопении; в контрольную группу (II) – 128 здоровых беременных. Обследование проводилось во II и III триместрах беременности, а также в послеродовой период.

В крови иммунохемилюминесцентным методом определялась концентрация ФНО- α . Структурное состояние костной ткани определялось методом ультразвуковой остеоденситометрии.

Минеральная плотность костной ткани по мере увеличения срока беременности постепенно уменьшалась; при перинатальном инфицировании все остеоденситометрические показатели были достоверно ниже.

Активность ФНО- α при остеопеническом синдроме на фоне инфицирования значительно ($p < 0,001$) превышала его активность у здоровых беременных. Вероятно, персистирующая инфекция и высокие уровни ФНО- α способствуют уменьшению минеральной плотности кости.

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

Иммунокомпетентность организма женщины во время беременности характеризуется супрессией специфического и активацией неспецифического иммунного ответа [1]. Возникающая иммуносупрессия носит транзиторный характер, обуславливает снижение защитных сил организма и предрасполагает к развитию бактериальной и вирусной инфекции [2, 3]. Активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной [4, 5].

Особая роль в поддержании иммунного гомеостаза при беременности принадлежит цитокинам, которые в качестве медиаторов межклеточного и межсистемного взаимодействия обуславливают мобилизацию или ограничение воспалительного ответа, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет [6].

Патологическая активация иммунной системы при инфицировании может быть связана с нарушением баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, что приводит к хронизации и прогрессированию воспалительного процесса. Тканевая гипоксия может иметь самостоятельное значение в патогенезе биохимических и иммунологических сдвигов. Так, в условиях гипоксии возникает активация ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6 [7].

В частности, фактор некроза опухоли (ФНО) является одним из многофункциональных провоспалительных цитокинов, продуцирующихся в основном моноцитами и

маркофагами, обладает широким спектром биологического влияния. В физиологических условиях ФНО – основной медиатор воспаления в ответ на инфекцию и важный регулятор иммунного ответа. Нарушение его контролируемой продукции приводит к гиперреакции организма. Внезапная продукция большого количества ФНО или его синтез на протяжении длительного периода играют основную роль в синдроме септического шока и кахексии при хронических инфекциях [8–10].

Учитывая возможное влияние инфицирования на структурно-функциональное состояние кости у беременных [11, 12], интересным является исследование способности ФНО- α усиливать резорбцию костной ткани за счет активации остеокластов.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 363 беременных, которые были разделены на 3 группы. Основную группу (IA) составили 192 беременные с остеопеническим синдромом на фоне перинатального инфицирования; в группу сравнения (IB) вошли 43 беременных с инфицированием без остеопении; в контрольную группу (II) – 128 женщин с физиологическим течением гестационного процесса.

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

Средний рост беременных в основной группе (IA и IB) составил $161 \pm 1,3$ см, средняя масса тела – $67,3 \pm 1,1$ кг; в контрольной (II) группе средний рост соответствовал $160 \pm 1,4$ см, средняя масса тела – $71,2 \pm 1,3$ кг.

В основной группе 129 женщинам (54,89%) предстояли первые роды, 106 (45,10%) – вторые. В группе контроля первородящими были 57 женщин (44,53%), повторно-родящими – 71 (55,46%).

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

Для верификации перинатального инфицирования, помимо бактериологического и бактериоскопического исследования, применяли иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления специфических антител, а также ПЦР. При выявлении специфических Ig в крови беременных в динамике проводили повторное исследование с определением avidности и аффинности антител [13].

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) определялась методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата Sonost-2006 (Южная Корея) на основании измерения T- и Z-критериев. Степень тяжести поражения костной ткани оценивалась при компьютерной обработке полученных данных; показатели T-критерия от -1,1SD до -1,9SD соответствовали начальной остеопении, от -2SD до -2,4SD – тяжелой остеопении. При

показателях Т-критерия -2,5SD и выше выставлялся диагноз остеопороза.

С целью определения в крови концентрации ФНО- α применяли тест IMMULITE-1000, в основе которого лежит твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большая часть беременных была нормостенического типа телосложения. С нормальной массой тела (индекс массы тела – ИМТ 18–25) в основной группе было 29,78%, в контрольной – 26,56%; с предожирением при показателях ИМТ 25–30 было 30,63% и 28,9% соответственно. У 21,7% и у 27,78% ИМТ соответствовал 30–35, что характерно для ожирения I степени. У 17,87% женщин основной и у 18,75% контрольной группы отмечался дефицит массы тела (показатели ИМТ 16–18).

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

Токсоплазмоз верифицирован у 94 (40%) пациенток (уровень IgG $255,74 \pm 13,99$ при пороговом значении -cut off <10 ME/мл), из них в 11 случаях (11,7%) выявлены также IgM ($0,652 \pm 0,04$ ОП, cut off <0,27 ОП). В остальных случаях было проведено повторное исследование с определением авидности антител: низкоавидные антитела (авидность <30%) были выявлены у 36,17% женщин с IgG. Кроме ИФА, диагноз токсоплазмоза был также верифицирован методом ПЦР.

Анти-ЦМВ IgG выявлены у 24,25% ($0,834 \pm 0,02$ ОП, cut off <0,219 ОП), IgM – у 14,03% ($1,199 \pm 0,14$ ОП cut off <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 IgG низкоавидные 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 <0,296 ОП), а IgM – у 17,54% ($0,814 \pm 0,09$ ОП) из них. Низкоавидные антитела были выявлены у 29,82%.

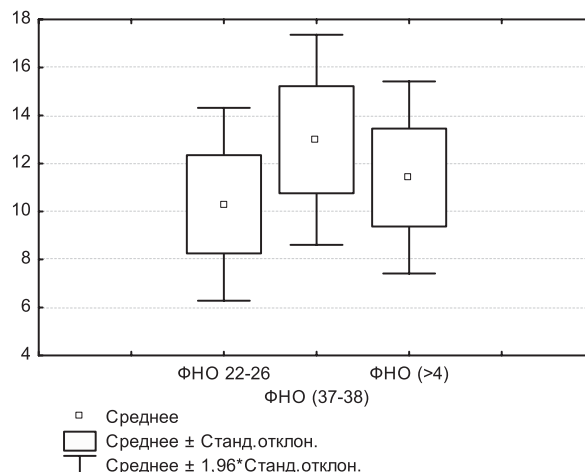
Хламидийная инфекция (IgG в высоких титрах – $133,47 \pm 8,65$ при К<9DU) была выявлена у трети беременных с ПИПК и составила 28,51%; IgM были выявлены у 5,97%, а IgA – у 16,41% из них. При бактериологическом исследовании диагноз хламидиоза подтвержден у 52,23% женщин с повышенным титром IgG.

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

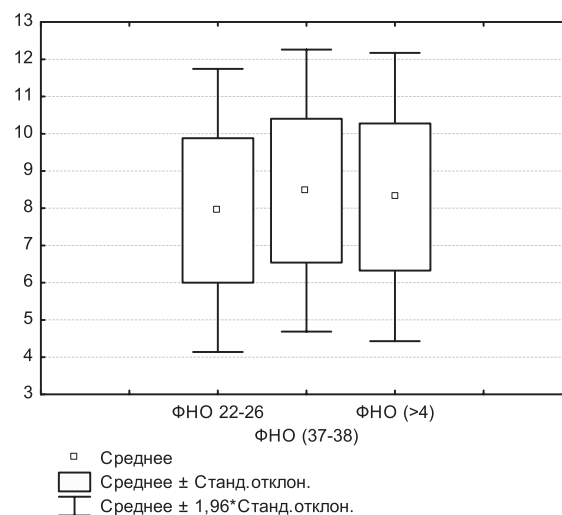
Носителями HbSAg были 1,7%, HCV – 1,27%, ВИЧ-инфекции – 0,85% беременных. Частота колонизации влагалища *Streptococcus haemolyticus* составила 15,31%, а *Staphylococcus aureus* – 16,17%.

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

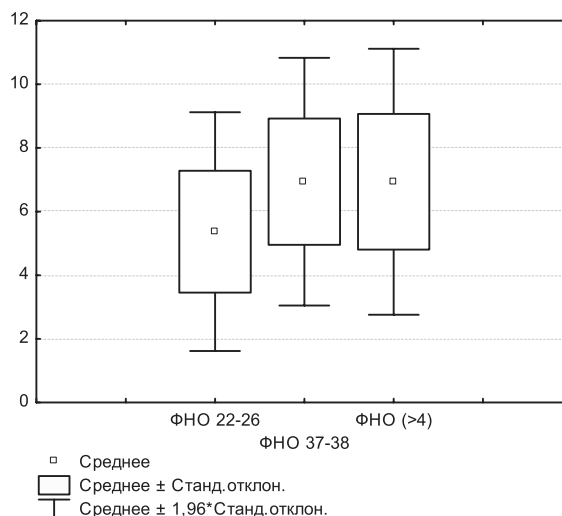
Согласно данным ультразвуковой денситометрии (таблица), структурное состояние костной ткани у беременных с ПИ по всем параметрам уступало таковым у здоровых беременных. Жесткость костной ткани во всех группах уменьшалась по мере увеличения срока беременности (группа IA: с $73,95 \pm 0,65\%$ до $65,37 \pm 0,63\%$; группа



Группа IA: различия достоверны по сравнению с контролем на всех этапах исследования ($\chi^2=619,4$; $p<0,001$; коэффициент конкордантности Кьендела – 0,97)



Группа IB: различия с контрольной группой статистически значимы ($\chi^2=204,2$; $p<0,001$, коэффициент конкордантности Кьендела – 0,95)



Группа II: различие по динамике TNF в разные сроки гестации и после родов статистически значимы ($\chi^2=199,0996$; $p<0,001$; коэффициент конкордантности Кьендела – 0,77).

Рис. 1. Динамика ФНО- α у обследованных беременных

Денситометрические показатели у обследованных беременных

Показатель, сроки обследования	Обследованные группы		
	IA, n=192	IB, n=43	II, n=128
Индекс жесткости кости, %			
22-24 нед	73,95±0,65	80,37±0,94	85,25±0,59
37-38 нед	65,37±0,63	71,91±0,96	77,09±0,61
Т-критерий, (-SD)			
22-24 нед	1,45±0,03	0,84±0,05	0,66±0,02
37-38 нед	1,86±0,03	1,53±0,04	1,04±0,02
Z-критерий, (-SD)			
22-24 нед	1,31±0,04	0,90±0,04	0,65±0,03
37-38 нед	1,98±0,04	1,60±0,07	1,22±0,03

Достоверность разницы для показателей P_{I-A-II} , $P_{I-A-I-B}$, $P_{I-B-II} < 0,01$.

IB: с 80,37±0,94% до 71,91±0,96%; группа II: с 85,25±0,59% до 77,09±0,61%.

Отклонение по Т- (-1,45±0,03SD и -1,86±0,03SD) и Z-критерию (-1,31±0,04 SD и -1,98±0,04SD) в группе IA соответственно II и III триместрам при инфицировании соответствовало остеопении уже со II триместра (P_{I-A-II} , $P_{I-A-I-B}$, $P_{I-B-II} < 0,01$). В группах IB и II отклонения от пиковой костной массы во II триместре составили -0,84±0,05 SD и -0,6±0,02SD, а в III: -1,53±0,04 SD и -1,04±0,02 SD; от возрастной костной массы: -0,90 ± 0,04SD и -0,65±0,03SD; -1,60±0,07 SD и -1,22±0,03 SD, т. е. МПКТ при увеличении гестационного срока уменьшалась.

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 (рис.1). Концентрация ФНО-α в группе IA по мере прогрессирования беременности характеризовалась достоверным ростом: с 10,30±0,15 во II триместре до 12,98±0,16 пг/мл – III; в послеродовой период незначительно уменьшилась – до 11,41±0,15 пг/мл.

В группе IB его уровень составил 7,94±0,30 и 8,47±0,29 пг/мл соответственно II и III триместрам беременности и 8,30±0,30 пг/мл – после родов. В группе контроля содержание ФНО-α соответственно II и III триместрам беременности и составило 5,37±0,17 пг/мл и 6,94±0,18 пг/мл, в послеродовой период – 6,94±0,19 пг/мл.

Высокое содержание ФНО-α в группе IA (беременные с остеопенией на фоне перинатального инфицирования), вероятно, отражает повышенную активность остеокластогенеза и резорбции костной ткани.

ВЫВОДЫ

Ультрасонографические показатели структурного состояния кости у беременных с верифицированным перинатальным инфицированием характеризуются значительным снижением МПКТ, прогрессирующим по мере увеличения гестационного срока.

Активность ФНО-α с увеличением срока беременности достоверно возрастает; при остеопеническом синдроме на фоне инфицирования плацентарного комплекса 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.

Не исключено, что персистирующий воспалительный процесс, отражением которого является высокое содержание ФНО-α, способствует растворению минеральной фазы кости и ухудшению ее структурного состояния у беременных с перинатальным инфицированием.

Динаміка фактора некрозу пухлини-α за наявності остеопенічного синдрому у вагітних з перинатальним інфікуванням Г.С. Манасова

У роботі представлені дані порівняльного динамічного обстеження рівня фактора некрозу пухлин-α (ФНО-α) у вагітних з остеопенічним синдромом і з нормальним станом кісткової тканини на фоні перинатального інфікування, а також у здорових вагітних.

Обстежено 363 вагітних: у групі IA було 192 вагітні з остеопенічним синдромом на фоні перинатального інфікування; у групу IB (порівняння) ввійшли 43 вагітних з інфікуванням без остеопенії, контрольна група (II) – 128 здорових вагітних. Обстеження проводилось у II і III триместрах вагітності, а також у післяпологовий період.

У крові імунохемілюмінесцентним методом визначалась концентрація ФНО-α. Структурний стан кісткової тканини визначався методом остеоденситометрії.

Мінеральна щільність кісткової тканини в міру збільшення терміну вагітності поступово знижувалась: у разі перинатального інфікування всі остеоденситометричні показники достовірно нижчі.

Активність ФНО-α за наявності остеопенічного синдрому на фоні інфікування значно ($p < 0,001$) перевищує його активність у здорових вагітних. Ймовірно, персистуюча інфекція і високі показники ФНО-α сприяють зменшенню мінеральної щільності кістки.

Ключові слова: вагітність, перинатальне інфікування, кісткова тканина, фактор некрозу пухлин-α.

Dynamics of the tumor necrosis factor-α at the osteopenic syndrome in pregnant women with perinatal infections G.S. Manasova

In work data of the comparative dynamic research of the level ФНО-α at pregnant women with osteopenic syndrome and with a normal condition of the bone tissue at the perinatal infections are presented, as well at healthy pregnant women.

363 pregnant women are surveyed: group I A was made by 192 pregnant women with osteopenic syndrome on the perinatal infections background; the group of comparison (I-B) included 43 preg-

nant women with infection without osteopenic syndrome, into control group (II) – 128 healthy pregnant women. Inspection was spent in II, III trimesters of pregnancy and in the postnatal period. In blood by the chemiluminescence immunoassay method defined concentration ФНО- α . The structural condition of the bone tissue was defined by the ultrasound osteodensytometric method.

The mineral density of the bone tissue at pregnant women in process of increase of timeframe of pregnancy one step at the time decreased; at the perinatal infections all the osteodensytometrical parameters reliably were below.

Activity ФНО- α at the osteopenic syndrome on the infections background significantly ($p < 0,001$) exceeds its activity at healthy pregnant women. Possibly, the persisting infection and the high levels ФНО- α assist reduction of the bone tissue mineral density.

Key words: pregnancy, perinatal infections, a bone tissue, tumours necrosis factor- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т. Иммунология беременных. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.
2. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. – Нижний Новгород: Изд-во

НГМА, 1997. – 224 с.

3. Biedermann K., Flepp M., Fierz W. et al. Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis // J Perinat Med. – 1995. – 23: 3. – P. 191–203.

4. Лаврова Д.Б., Самсыгина Г.А., Михайлов А.В. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 94–99.

5. Wright C., Hinchliffe S.A., Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection // Br J Obstet Gynaec. – 1996. – 103: 2. – P. 133–136.

6. Плацентарные макрофаги / Сельков С.А., Павлов О.В. – Тов. Научных изданий КМК.: Москва, 2007. – 187 с.

7. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. – М.: СТИН, 1997.

8. Блохин Б.М., Дубровина Е.С., Щербина А.Ю. и др. // Гематология и трансфузиология. – 1995. – Т. 40, № 5. – С. 34–35.

9. Bradley J.R. TNF-mediated inflam-

matory disease // J. Pathol. – 2008. – 214 (2). – P. 149–160.

10. 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. – V. 170. – P. 32–38.

11. Манасова Г.С. Плацентарная дисфункция, инфицирование плацентарного комплекса как фактор риска развития патологии костной ткани // 36. наук. праць Асоц. акуш.-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 540–545.

12. Манасова Г.С. Некоторые особенности костного метаболизма у беременных с перинатальным инфицированием // Здоровье женщины. – 2010. – № 5 (51). – С. 171–174.

13. Патрушев Л.И. Искусственные генетические системы. – М.: ИБХ РАН, 2004. – С. 407.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ГРУДНОЕ МОЛОКО МОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ МЛАДЕНЦА ОТ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ – УЧЕНЫЕ

Международная команда исследователей установила, что определенный биоактивный компонент в грудном молоке матери снижает риск передачи вируса иммунодефицита младенцу, даже если женщина заражена. Результаты этого труда опубликованы в American Journal of Clinical Nutrition, говорится в пресс-релизе Калифорнийского университета в Сан-Диего (США).

"В развивающихся странах ВИЧ-инфицированные матери сталкиваются с необходимостью принять решение кормить или нет своего ребенка грудью. Грудное вскармливание подвергает ребенка воздействию вируса и увеличивает риск его смерти от ВИЧ, но не оно ставит малыша под риск умереть от респираторных или кишечных инфекций", – говорит доцент университетской кафедры педиатрии Ларс Боде (Lars Bode).

Совместно с коллегами Боде решил установить, почему боль-

шинство вскармливаемых грудью младенцев не заражаются ВИЧ-1 (наиболее распространенная форма, открыта в 1983 году), несмотря на продолжительное воздействие вируса через молоко их матерей на протяжении многих месяцев. Даже при отсутствии антиретровирусных лекарств только 10–15% детей заражаются ВИЧ от своих матерей.

"Олигосахариды грудного молока действуют как пребиотики, которые помогают росту полезной бактериальной флоры в кишечнике младенца", – говорит Боде. Кроме того, эти вещества структурно напоминают сахаридные звенья под названием гликаны, которые обычно находятся в эпителиальном клеточном слое и могут действовать как рецепторы-"приманки", чтобы предотвратить проникновение патогенных микроорганизмов. Олигосахариды также демонстрируют противовоспалительную деятельность и могут прово-

цировать иммунный ответ, что было установлено при исследованиях на животных и на клеточных культурах.

Исследователи проанализировали объем олигосахаридов и их состав в грудном молоке, образцы которого были получены у 200 женщин из Замбии, зараженных ВИЧ. Ученые также наблюдали за детьми этих женщин на протяжении двух лет после рождения. Большинство из них вступили в исследование, не получая антиретровирусную терапию против ВИЧ.

Высокие концентрации олигосахаридов в молоке были связаны с защитой от передачи ВИЧ ребенку после рождения, независимо от других известных факторов риска. Исследователи считают, что эти знания могут помочь выстраивать более эффективные стратегии по предотвращении передачи вируса в сочетании с антиретровирусной терапией.

Источник: <http://ria.ru>