

УДК: 618.3-06:616-002-022.7:616.71-007.234

СИСТЕМНЫЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α (ФНО- α) И ЕГО ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ОСТЕОПЕНИЕЙ И ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

Зелинский А.А., Манасова Г.С.

Одесский национальный медицинский университет

Возникающая при беременности иммуносупрессия носит транзиторный характер, обуславливает снижение защитных сил организма и предрасполагает к развитию бактериальной и вирусной инфекции. Активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной [1, 2, 3].

Иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода отцовского генеза обуславливается иммуносупрессивным действием ряда гормонов (хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген и др.) и специфических белков плаценты (α -фетопротеин, трофобластический β -1 гликопротеид и др.). В подавлении иммунных реакций известная роль принадлежит также ряду клеточных элементов (Т- и В-лимфоцитам, макрофагам, гранулоцитам и др.) и высокоактивным иммуномодулирующим цитокинам (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста, интерлейкины и др.), которые обладают вазо- и миотропной активностью, увеличивают сократительную способность матки [4, 5, 6, 7, 8].

ФНО- α в настоящее время рассматривается как ключевой регулятор воспалительного и иммунологического ответов, участвующий в патомеханизмах системных заболеваний посредством стимуляции адгезии нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов к клеткам эндотелия [8]. Данный цитокин участвует в паракринной регуляции ремоделирования костной ткани, оказывая непосредственное влияние на функциональную активность остеокластов [9].

Внезапная продукция большого количества ФНО или его синтез на протяжении длительного периода играют основную роль в синдроме системного воспалительного ответа при остром и хроническом инфекциях [10, 11].

Целью работы явилось исследование системного уровня ФНО- α и его динамики на фоне комплексного лечения (иммуномодулятора в сочетании с кальцийсодержащим препаратом) у беременных с остеопенией и верифицированным перинатальным инфицированием.

Материалы и методы. В ходе исследования 235 беременных с остеопенией и вери-

фицированным TORCH-инфицированием были разделены на 3 группы. В подгруппу 1А вошли 96 пациенток с выраженными клиническими проявлениями инфицирования в виде венгрикуломегалии, гиперэхогенного кишечника у плода в сочетании с отеком и гипертрофией плаценты, мало- и многоводием. Данной группе с целью коррекции остеопении был назначен кальций-содержащий препарат супракал (цитратная форма кальция в сочетании с витамином D, цинком и магнием) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца, а также иммуноглобулин человека нормальный по 1,5 мл (1 доза), на курс – 5 инъекций с интервалом в 3 дня.

Подгруппу 1Б составили 88 беременных с картиной умеренного мало- и многоводия. Пациенткам данной группы был назначен только супракал по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца.

Подгруппа С состояла из 51 беременной (умеренное мало- и многоводие), которые получали традиционное лечение кальций-содержащим препаратом (кальцецин по 1 таблетке 2 раза в день в течение месяца).

Предложенный курс лечения проводился в сроке беременности 26-30 или 30-34 недели, когда наблюдается активная минерализация скелета плода и потери кальция организмом матери значительно возрастают.

По возрастному составу и антропометрическим данным, характеру анамнестических данных, соматическим проблемам, паритету родов группы не имели существенных различий.

Все женщины прошли полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с регламентирующими приказами МЗ Украины.

Содержание в крови ФНО- α исследовалось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью анализатора «IMMULITE-1000», в автоматическом режиме выполняющего все этапы анализа с высокой точностью и чувствительностью.

Методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости определялось структурное состояние костной ткани с помощью аппарата Sonost-2006 (Южная Корея) на основании измерения индекса жестко-

сти кости (ИЖК) и отклонений от пиковой (Т-критерий) и возрастной (Z-критерий) костной массы.

Результаты исследования и обсуждение. На фоне проводимой терапии наблюдались следующая динамика денситометрических показателей. Индекс жесткости кости (ИЖК), отражающий не только плотность ткани, но и состояние костных трабекул – их количество, ориентацию, наличие микроповреждений, на фоне лечения характеризовался достоверным улучшением на фоне комплексного лечения только в подгруппе 1А ($72,6 \pm 0,5\%$ против $74,6 \pm 0,5\%$, $p \leq 0,002$). В подгруппах 1Б и 1В ИЖК до лечения соответствовал $74,9 \pm 0,7\%$ и $79,0 \pm 1,4\%$, после лечения – $75,8 \pm 0,7\%$, ($p = 0,18$) и $80,0 \pm 1,2\%$, ($p = 0,34$), т. е. статистически значимого улучшения структуры кости в этих группах не наблюдалось.

В подгруппах 1А ($-1,75 \pm 0,04$ против $-1,6 \pm 0,04$ SD, $p \leq 0,002$) и 1Б ($-1,4 \pm 0,03$ против $-1,3 \pm 0,04$ SD, $p < 0,01$) после проведенного лечения статистически значимо снизился Т-критерий, который представляет собой разницу между показателями минеральной костной массы и плотности костной ткани у обследуемого и среднестатистическим пиком этих показателей в возрасте 35 лет, что свидетельствовало о положительном влиянии комплексной терапии и терапии супракалом. В подгруппе 1В значимых изменений Т-критерия не получено ($-1,28 \pm 0,03$ против $-1,25 \pm 0,01$ SD, $p > 0,05$).

Что касается отклонения от возрастной нормы массы костной ткани, изменения были незначительными во всех группах и составили в подгруппе 1А $-1,80 \pm 0,04$ против $-1,74 \pm 0,04$ SD, ($p \leq 0,26$), в подгруппе 1Б $-1,33 \pm 0,03$ против $-1,30 \pm 0,03$ SD, ($p \leq 0,20$) и в подгруппе 1В $-1,30 \pm 0,04$ против $-1,27 \pm 0,04$ SD, ($p \leq 0,33$) (табл.1).

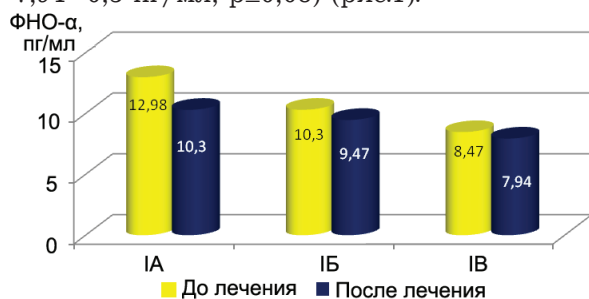
Согласно международным стандартам контроля лечения остеопороза, за промежуток времени в 2 месяца получить улучшение структурного состояния кости и увеличение массы костной ткани невозможно. По-видимому, эффективность проводимой терапии заключается в том, что процесс потери минеральной плотности костной ткани не прогрессирует, о чем свиде-

Таблица 1. Динамика денситометрических показателей структурного состояния костной ткани на фоне терапии

Показатель		IA	IB	1B
ИЖК, %	До лечения	72,6 \pm 0,5	74,9 \pm 0,7	79,0 \pm 1,4
	После	74,6 \pm 0,5	75,8 \pm 0,7	80,0 \pm 1,2
	t (p)	t=2,84; p \leq 0,002	t=0,91; p \leq 0,18	t=0,41; p \leq 0,34
T- критерий (-SD)	До лечения	1,75 \pm 0,04	1,40 \pm 0,03	1,28 \pm 0,02
	После	1,60 \pm 0,04	1,30 \pm 0,04	1,25 \pm 0,02
	t (p)	t=3,0; p \leq 0,002	t=2,27; p \leq 0,01	t=1,01; p \leq 0,16
Z-критерий (-SD)	До лечения	1,80 \pm 0,04	1,33 \pm 0,03	1,30 \pm 0,04
	После	1,74 \pm 0,04	1,30 \pm 0,03	1,27 \pm 0,04
	t (p)	t=0,66; p \leq 0,26	t=0,83; p \leq 0,20	t=0,45; p \leq 0,33

тelleствует отсутствие отрицательной динамики денситометрических показателей.

Что касается динамики исследуемого провоспалительного цитокина, применение предложенного лечения привело к снижению концентрации ФНО- α во всех группах, при этом в подгруппах IA (с 12,98 \pm 0,2 до 10,3 \pm 0,6 пг/мл, p<0,0001) и IB (с 10,3 \pm 0,2 до 9,47 \pm 0,2 пг/мл, p<0,0001) уменьшение его уровня было статистически достоверным, тогда как в подгруппе IB содержание снизилось незначительно (с 8,47 \pm 0,3 до 7,94 \pm 0,3 пг/мл, p \leq 0,08) (рис.1).

Рис. 1. Динамика содержания ФНО- α на фоне лечения.

Примечание: подгруппа IA и IB – p<0,0001; подгруппа 1B – p<0,08

Заклучение. По-видимому, комплексное лечение беременных с остеопенией и перинатальным инфицированием, включающее натуральный человеческий иммуноглобулин в сочетании с супракалом, способствует нормализации нарушенного иммунологического равновесия. Вероятно, снижение продукции одного из самых агрессивных провоспалительных цитокинов, обладающего остеокластактивирующим действием, сопровождается стабилизацией костно-минерального обмена и структурного состояния костной ткани. Данный факт можно объяснить с точки зрения особенностей патомеханизмов возникновения остеопении у бе-

ременных с перинатальными инфекциями, когда вследствие длительной персистенции возбудителя ведущее значение приобретает синдром системной воспалительной реакции. Предложенную комплексную терапию можно считать эффективным патогенетически обоснованным методом, направленным на профилактику развития остеопении и сохранение минеральной плотности костной ткани в процессе гестации, осложненной перинатальным инфицированием.

Литература

1. Сухих Г.Т. Иммунология беременных. / Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.
2. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммулитет и генитальный герпес. / Нижний Новгород, Изд-во НГМА, 1997. – 224 с.
3. Biedermann K., Flepp M., Fierz W., Joller-Jemelka H., Kleihues P. Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis // J Perinat Med. – 1995. – 23 (3). – P. 191-203.
4. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. / Тов. Научных изданий КМК.: Москва, 2007. – 187 с.
5. Гузов И.И. Иммунология и иммунопатология беременности // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – 2003. – С. 230-231.
6. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммулитет беременной женщины. / М., 2003. – 226 с.
7. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. / М., 2003. – 240 с.
8. Ермолина Л.Н., Просекова Е.В., Родионова О.М. Локальный и системный уровень фактора некроза опухоли α (TNF- α) и его динамика у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №4. – С. 17-21.
9. Кочеткова Е.А., Невзорова В.А., Майстровская Ю.В., Массард Ж. Остеопротегерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2010. – №8. – С. 34-38.
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. – 170. – P. 32-38.
11. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. – 2008. – 214(2). – P. 149-160.