

УДК 618.3:[616.36-008.811.6+616.61-002.3]-074

Бик-Мухаметова Я.И., Каплан Ю.Д., Калачев В.Н., Крупейченко В.В.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

Введение. Физиологическая беременность сопровождается изменениями в системе иммунитета. Наблюдается усиление гуморального иммунитета и смена иммунного ответа по Th2 типу, при котором повышается продукция противовоспалительных цитокинов (интерлейкин 4 (ИЛ-4), ИЛ-10). При этом снижается клеточный иммунный ответ и продукция цитокинов Т-хелперами 1-го типа (Th1), таких как ИЛ-2, ИЛ-12 и γ -интерферон [1]. Изменения уровней и баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет значимую роль в развитии ряда акушерских и перинатальных осложнений, в первую очередь воспалительного генеза (преэклампсия, преждевременные роды, хроническая плацентарная недостаточность) [2]. Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) – наиболее частое осложнение беременности, возникающее во 2-3 триместре и сопровождающееся поражением печени с явлениями холестаза и цитолиза [3]. Согласно небольшому числу исследований, для ВПХ характерно смещение иммунного ответа по Th1 типу, не типичному для беременности, что сопровождается повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-18, фактора некроза опухоли- α и γ -интерферона и снижением противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [4]. Гестационный пиелонефрит – это инфекционное воспаление чашечно-лоханочного, канальцевого аппаратов и межпочечной ткани почек, остро возникшее или обострившееся под влиянием уродинамических нарушений, ассоциированных с беременностью. Таким образом, он включает: впервые возникший на фоне беременности пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита. Встречается у 1–12% беременных, чаще у первобеременных женщин во втором триместре (20–28 недель) с высоким инфекционным индексом при сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях (хронический тонзиллит, сахарный диабет). Согласно результатам опубликованных исследований иммунного статуса у женщин с гестационным пиелонефритом, отмечают достоверное повышение ИЛ-6, особенно при апостематозных формах [5]. Результаты изучения изменений ИЛ-4 в крови беременных женщин с инфекциями мочевыделительной системы, согласно данным литературы, не столь однозначны, и имеются исследования свидетельствующие, как в пользу повышения концентрации ИЛ-4 при гестационном пиелонефрите [5], так и его снижения [6].

Цель. Изучить особенности цитокинового ответа у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных при гестационном пиелонефрите.

Материалы и методы. С 2017 по 2021 г. нами обследовано 87 беременных женщин, родоразрешенных в учреждениях здравоохранения г. Гомеля. В основную

группу вошли 58 женщин с ВПХ (n=58), в группу сравнения были включены женщины без клинико-лабораторных критериев холестаза (n=29). Течение беременности у 16 (27,6%) пациенток с ВПХ (основная подгруппа А) и 4 (13,8%) женщин группы сравнения (подгруппа сравнения А) осложнилось гестационным пиелонефритом, а в основную подгруппу В (n=42) и подгруппу сравнения В (n=25) вошли беременные женщины без инфекций мочевыводящих путей.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО Вектор-БЕСТ, РФ) и «Human IL-4 ELISA Kit» (FineTest, Китай) были определены концентрации ИЛ-6 и ИЛ-4 в крови пациенток групп исследования. Оптическую плотность определяли спектрофотометрически при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе Sunrise Tecan (Австрия). Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации цитокинов в исследуемом образце.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «MedCalc 10.2.0.0», с помощью анализа долей (p%), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью точного критерия Фишера для малых выборок (2p(F)). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Гестационный пиелонефрит был диагностирован у 16 (27,6%) пациенток с ВПХ и 4 (13,8%) женщин без клинико-лабораторных критериев холестаза (2p(F)=0,183).

Концентрация ИЛ-6 в крови у женщин с ВПХ составила 3,43 (1,70; 5,81) пг/мл и была ниже уровня данного провоспалительного цитокина в сыворотке крови беременных женщин группы сравнения – 4,61 (3,07; 7,95) пг/мл (P(U)=0,041). Уровень ИЛ-4 у пациенток с ВПХ так же был значимо ниже его концентрации у женщин без ВПХ: 16,10 (1,25; 79,79) пг/мл против 155,71 (40,04; 593,96) пг/мл (P(U)=0,0007).

Уровень ИЛ-4 и ИЛ-6 у беременных женщин основной и группы сравнения в зависимости от наличия гестационного пиелонефрита представлен в таблице.

Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с ВПХ и без ВПХ при гестационном пиелонефрите и его отсутствии

Интерлейкин	Основная группа (n=58)		Группа сравнения (n=29)	
	основная подгруппа А (n=16)	основная подгруппа В (n=42)	подгруппа сравнения А (n=4)	подгруппа сравнения В (n=25)
ИЛ-4, пг/мл	39,72 (5,98; 161,25)	11,36 (0,37; 56,40)* P(U)=0,001	22,09 (8,07; 54,19)* P(U)=0,026	274,34 (63,33; 645,40)
ИЛ-6, пг/мл	2,8 (1,86; 4,11)** P(U)=0,023	3,43 (1,63; 6,53)	9,93 (5,69; 49,98)* P(U)=0,049	4,25 (2,39; 5,91)

Примечания: * различия статистически значимы с подгруппой сравнения В; ** различия статистически значимы с подгруппой сравнения А.

Концентрация ИЛ-4 у женщин с гестационным пиелонефритом и без клинико-лабораторных критериев холестаза составила 22,09 (8,07; 54,19) пг/мл и была ниже, чем у беременных группы сравнения без инфекций мочевыводящих путей – 274,34 (63,33; 645,40) пг/мл ($P(U)=0,026$), при этом у женщин с ВПХ и гестационным пиелонефритом уровень ИЛ-4 имел более высокие значения, чем у пациентов без гестационного пиелонефрита, но статистически значимо не отличался: 39,72 (5,98; 161,25) пг/мл и 11,36 (0,37; 56,40) пг/мл соответственно ($P(U)=0,264$).

Уровень ИЛ-6 у пациенток группы сравнения с гестационным пиелонефритом составил 9,93 (5,69; 49,98) пг/мл и был выше, чем у беременных без ВПХ и инфекций мочевыводящих путей – 4,25 (2,39; 5,91) пг/мл ($P(U)=0,049$), при этом у пациентов основной группы с гестационным пиелонефритом уровень ИЛ-6 имел более низкую концентрацию, чем у женщин без гестационного пиелонефрита, но также статистически значимо не отличался: 2,8 (1,86; 4,11) пг/мл и 3,43 (1,63; 6,53) пг/мл соответственно ($P(U)=0,419$).

Снижение ИЛ-4, характерное для женщин с ВПХ, сохранило свою закономерность лишь в случае отсутствия инфекций мочевыводящих путей ($P(U)=0,001$), что свидетельствует о повышении уровня ИЛ-4 у женщин с ВПХ и гестационным пиелонефритом и снижает прогностическую значимость ИЛ-4 для этих женщин ($P(U)=0,369$). Статистически значимое снижение ИЛ-6, выявленное у женщин с ВПХ, диагностировали только у женщин с инфекциями мочевыводящих путей ($P(U)=0,023$), при отсутствии подобной тенденции у пациенток с ВПХ без гестационного пиелонефрита ($P(U)=0,538$), что может свидетельствовать в пользу снижения ИЛ-6 на фоне гестационного пиелонефрита у пациенток с ВПХ, и возможный вклад сопутствующих инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний в снижение ИЛ-6 у пациенток с ВПХ.

Выводы:

1. Течение ВПХ у беременных женщин сопровождается более низкой концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-4 ($P(U)_{ИЛ-6}=0,041$ и $P(U)_{ИЛ-4}=0,0007$) с дисбалансом цитокинового ответа с уменьшением противовоспалительного звена.
2. У пациентов с гестационным пиелонефритом отмечается более низкий уровень ИЛ-4 ($P(U)=0,026$) и более высокое значение ИЛ-6 ($P(U)=0,049$) в сыворотке крови, чем у беременных без инфекций мочевыводящих системы.
3. У женщин с ВПХ при развитии гестационного пиелонефрита отмечается инверсия цитокинового ответа, как по провоспалительному, так и по противовоспалительному звену.
4. Так образом, ВПХ снижает информативность использования ИЛ-4 и ИЛ-6 у беременных женщин, как маркеров воспаления и предикторов осложненного течения.

Литература

1. Дружинина, А.С. Патогенетические особенности влияния иммунологических нарушений на результаты лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин репродуктивного возраста с носительством антител к тиреопероксидазе / А.С. Дружинина, И.И. Витязева // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 289–294.
2. Дударева, Ю.А. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом / Ю.А. Дударева, Д.Н. Сероштанова // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 9–16.
3. Успенская, Ю.Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 96–101.