

## **Механизмы активации эндотелия у беременных с бронхиальной астмой и гестозом**

**Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И., Махмутходжаева Е.В.**

### **The mechanisms of activization of endothelium at the pregnant patients with bronchial asthma and gestosis**

**Makhmutkhodzhaev A.Sh., Ogorodova L.M., Radionchenko A.A., Evtushenko I.D., Timoshina E.L., Tarasenko V.I., Makhmutkhodzhaeva E.V.**

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Махмутходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Радионченко А.А. и др.

У беременных женщин при развитии гестоза обнаружено увеличение концентрации в сыворотке крови растворимых молекул адгезии sVCAM-1 и sICAM-1. Аналогичные изменения выявлены у беременных с бронхиальной астмой при сроке гестации 18 нед. При этом отмечена положительная корреляция между содержанием растворимых молекул адгезии и концентрацией в сыворотке крови цитокинов атопического воспаления.

**Ключевые слова:** молекулы адгезии, цитокины, бронхиальная астма, гестоз.

At pregnant women with gestosis the increasing of concentration in blood serum of soluble molecules of adherence sVCAM-1 and sICAM-1 is discovered. The same changes are revealed at pregnant with bronchial asthma, the period of gestosis being 18 weeks. With it there is a positive correlation between the substance of soluble molecules of adherence and the concentration of cytokines of atopic inflammation in blood serum.

**Key words:** molecules of adherence, cytokines, bronchial asthma, gestosis.

**УДК 618.2:618.3-008.6616.248:611-018.14**

Гестоз относится к одной из основных проблем современного акушерства, оставаясь главной причиной материнской и перинатальной смертности [2]. Особенно часто гестоз развивается на фоне экстрагенитальных заболеваний, в том числе у беременных с бронхиальной астмой (БА) [1, 2, 9, 12, 13]. В настоящее время главным звеном в механизмах развития гестоза считают генерализованное нарушение функции эндотелиальных клеток сосудов, при этом осложнению во многом свойственны черты системного воспаления [5, 6, 7, 11]. В то же время известно, что основой бронхиальной астмы является атопическое воспаление в слизистой бронхов [10]. В связи с этим изучение механизмов развития гестоза у беременных с бронхиальной астмой с позиции

общих черт патогенеза вызывает большой интерес.

Целью данного исследования являлось изучение механизмов, влияющих на динамику содержания в периферической крови растворимых молекул адгезии у беременных с бронхиальной астмой и гестозом.

#### **Методика исследования**

В исследование включены 58 беременных женщин, которые были разделены на 3 группы. Первую группу составили 28 пациенток с астмой средней степени тяжести, вторую — 16 женщин без экстрагенитальной патологии, беременность у которых осложнилась гестозом (нефропатия 2 степени тяжести). В третью группу (контрольную)

вошли 14 здоровых женщин с неосложненным течением беременности. Все обследованные группы беременных женщин были сопоставимы между собой по возрасту и паритету. Диагноз и степень тяжести гестоза устанавливались на основании рекомендуемых критериев [4]. Диагноз и тяжесть бронхиальной астмы определялись на основании рекомендаций Глобальной Инициативы по астме (GINA) [8]. Обследование в группе беременных с гестозом проводили однократно сразу после постановки диагноза и до назначения терапии. У беременных с бронхиальной астмой и в группе контроля исследования проводили дважды за беременность, при сроках гестации 18 и 34 нед. Оценка содержания в сыворотке крови растворимых молекул адгезии sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1), sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1), уровней ФНО-альфа (фактор некроза опухоли альфа), ИФН-гамма (интерферон-гамма), ИЛ-4 (интерлейкин-4), ИЛ-5 (интерлейкин-5) осуществляли иммуноферментным методом («British Biotechnology Products», Oxford, UK; «T-Cell Diagnostics», Needham, MA; «ProCon», «Протеиновый контур», Россия).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 5.0 (StatSoft, Ink.). Для сравнения нескольких групп применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Значимость различий между двумя группами оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для

оценки различий между показателями, полученными в динамике беременности в одной и той же группе пациенток, применяли критерий Вилкоксона для парных сравнений. Зависимость между отдельными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при  $P < 0,05$ .

## Результаты исследования

Проведенный нами анализ содержания растворимых молекул адгезии у беременных с БА при сроке гестации 18 нед выявил достоверное увеличение уровня sICAM-1 и sVCAM-1 в сравнении с показателями у пациенток контрольной группы (табл. 1). При сроке гестации 34 нед показатели содержания sICAM-1 у беременных с БА достоверно не отличались от уровней полученных в 18 нед беременности. Не происходило значимых изменений в содержании sICAM-1 и у здоровых беременных. В то же время у беременных с БА наблюдался рост показателей уровня sVCAM-1, тогда как у пациенток контрольной группы с увеличением срока беременности наблюдалось уменьшение содержания в сыворотке крови этих молекул адгезии. В итоге при сроке гестации 34 нед уровень sVCAM-1 у здоровых беременных оказался в 1,5 раза меньше, чем показатели

Таблица 1

Содержание растворимых молекул адгезии и цитокинов в сыворотке крови у беременных с бронхиальной астмой и гестозом ( $X \pm SE$ )

Показатели	Контрольная группа		Беременные с бронхиальной астмой		Беременные с гестозом
	18 нед (n = 14)	34 нед (n = 14)	18 нед (n = 28)	34 нед (n = 28)	31—37 нед (n = 16)
sVCAM-1, нг/мл	461,9 ± 60,0	302,0 ± 54,4 $P_4 = 0,04$	631,5 ± 44,4 $P_1 = 0,04$	757,1 ± 58,6 $P_1 < 0,001$ $P_4 = 0,04$	778,0 ± 76,4 $P_1 < 0,001$ $P_3 = 0,88$
sICAM-1, нг/мл	174,1 ± 21,7	196,3 ± 21,2 $P_4 = 0,40$	339,5 ± 37,4 $P_1 = 0,03$ $P_2 = 0,36$	318,6 ± 28,9 $P_1 = 0,01$ $P_4 = 0,64$	266,9 ± 26,2 $P_1 = 0,059$ $P_3 = 0,29$
ФНО-альфа, пг/мл	63,3 ± 13,8	64,6 ± 16,1 $P_4 = 0,73$	148,6 ± 28,8 $P_1 = 0,04$ $P_2 = 0,04$	304,8 ± 64,0 $P_1 = 0,03$ $P_4 = 0,01$	341,3 ± 73,5 $P_1 = 0,003$ $P_3 = 0,31$
ИФН-гамма, пг/мл	11,4 ± 3,3	21,8 ± 7,4 $P_4 = 0,26$	38,6 ± 10,9 $P_1 = 0,22$ $P_2 = 0,005$	46,1 ± 13,3 $P_1 = 0,81$ $P_4 = 0,79$	160,0 ± 39,8 $P_1 = 0,004$ $P_3 = 0,006$

ИЛ-4, пг/мл	39,6 ± 13,0	43,2 ± 11,4 $P_4 = 0,92$	65,5 ± 7,9 $P_1 = 0,054$ $P_2 < 0,001$	94,3 ± 16,7 $P_1 = 0,046$ $P_4 = 0,03$	18,4 ± 5,8 $P_1 = 0,26$ $P_3 < 0,001$
ИЛ-5, пг/мл	137,1 ± 40,3	151,4 ± 35,4 $P_4 = 0,37$	275,2 ± 41,1 $P_1 = 0,03$ $P_2 = 0,007$	317,5 ± 42,4 $P_1 = 0,01$ $P_4 = 0,22$	85,2 ± 28,3 $P_1 = 0,14$ $P_3 = 0,002$

Примечание.  $P_1$  — достоверность различий с контрольной группой;  $P_2$  — между группой беременных с бронхиальной астмой при сроке гестации 18 нед и пациентками с гестозом;  $P_3$  — между группой беременных с гестозом и беременными с бронхиальной астмой при сроке гестации 34 нед;  $P_4$  — между показателями, полученными при сроке гестации 18 и 34 нед среди беременных с бронхиальной астмой и в группе контроля.

в этой же группе при сроке 18 нед ( $P = 0,04$ ) и в 2,5 раза меньше ( $P < 0,001$ ), чем у беременных с бронхиальной астмой (табл. 1). Анализ содержания растворимых молекул адгезии в сыворотке крови беременных с нефропатией обнаружил существенное увеличение уровня sVCAM-1 ( $P < 0,001$ ) и тенденцию к увеличению содержания sICAM-1 ( $P = 0,059$ ) по сравнению с беременными контрольной группы. При этом уровни sVCAM-1 и sICAM-1 в группах беременных с гестозом и бронхиальной астмой достоверно не различались. Нами не было выявлено также достоверных различий между показателями уровня растворимых молекул адгезии у беременных с бронхиальной астмой при сроке гестации 18 нед по сравнению с аналогичными показателями у беременных с гестозом (табл. 1).

С целью выяснения механизмов, приводящих к увеличению уровней sVCAM-1 и sICAM-1 у беременных с БА и у пациенток с гестозом, нами проведена оценка содержания в сыворотке крови обследованных женщин цитокинов ФНО-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-4 и ИЛ-5. У беременных с БА при сроке гестации 18 нед выявлено повышенное по сравнению с контролем содержание ключевых цитокинов атопического воспаления ИЛ-4 и ИЛ-5, а также ФНО-альфа. С увеличением срока беременности уровень цитокинов в этой группе беременных имел тенденцию к росту. Особенно это касалось ФНО-альфа, уровень которого при сроке 34 нед оказался почти в 5 раз выше, чем у здоровых беременных, и достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе беременных с гестозом, где концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови также была значительно повышена по сравнению с контролем. Кроме того, у беременных с гестозом отмечено существенное увеличение содер-

жания в сыворотке крови ИФН-гамма, в то время как уровни ИЛ-4 и ИЛ-5 оказались ниже, чем здоровых пациенток ( $P > 0,05$ ) и беременных с бронхиальной астмой ( $P < 0,05$ ).

Корреляционный анализ в группе беременных с БА при сроке гестации 18 нед показал положительную связь между уровнями ФНО-альфа и ИЛ-4, с одной стороны, и уровнем sVCAM-1, с другой ( $r = 0,40$  и  $0,48$  соответственно,  $P = 0,03$ ;  $P = 0,01$ ). Указанная связь сохранялась, хотя и не усиливалась, при сроке гестации 34 нед ( $r = 0,42$  и  $0,43$  для ФНО-альфа и ИЛ-4 соответственно,  $P = 0,03$ ;  $P = 0,02$ ). В группе беременных с гестозом уровень ФНО-альфа положительно коррелировал с содержанием sVCAM-1 ( $r = 0,51$ ;  $P = 0,04$ ), а уровень ИФН-гамма — с концентрацией sICAM-1 ( $r = 0,57$ ;  $P = 0,02$ ). Какой-либо зависимости между уровнями ИЛ-4, ИЛ-5 и содержанием растворимых молекул адгезии в этой группе беременных выявлено не было.

Таким образом, у беременных с бронхиальной астмой в конце первой половины гестации наблюдается рост содержания в периферической крови растворимых молекул адгезии sVCAM-1 и sICAM-1, что может рассматриваться как признак нарушения функционального состояния эндотелиальных клеток у этих больных. В качестве ключевых факторов, ответственных за активацию эндотелиальных клеток у беременных с бронхиальной астмой и у пациенток с гестозом, могут выступать провоспалительные цитокины [2, 3]. Известно, что ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИЛ-4 способны усиливать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках [10]. Главными источниками цитокинов атопического воспаления являются Т-клетки. На наш взгляд, изменения в Т-клеточной активности у беременных с бронхиальной астмой служат вероятной причиной дисбаланса в системе цитокиновой регуляции и последующей за этим акти-

вазии эндотелия, что в итоге способствует развитию у этих пациенток гестоза.

#### Литература

1. *Ветров В.В.* // Акуш. Гин. 2001. < 4. С. 7—9.
2. *Махмутходжаев А.Ш., Радионченко А.А., Басанова Ю.А. и др.* // Бюл. СО РАМН. 2001. < 1. С. 82—85.
3. *Огородова Л.М., Махмутходжаев А.Ш., Басанова Ю.А. и др.* // Аллергология. 2001. < 2. С. 3—6.
4. *Сидорова И.С.* Поздний гестоз // М., 1996. С. 223.
5. *Dekker G.A., Sibai B.M.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. V.179, < 5. P. 1359—1375.
6. *Endresen M.J.R., Morris J.M., Nobrega A.C. et al.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. V.179. < 3. P. 665—670.
7. *Gervasi M., Chaiworapongsa T., Pacora P.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. V.185. < 4. P. 792—797.
8. *Global Initiative for Asthma.* NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute. 1995. < 95—3659.
9. *Luskin A.T., Lipkowitz M.A.* // Immunol. Allerg. Clin. N. Amer. 2000. V. 20. < 4. P. 745—761.
10. *Middleton: Allergy: Principles and Practice* // Edited by E. Middleton Jr. Mosby-Year Book, 1998. P. 1340
11. *Redman C.W.G., Sacks G.P., Sargent I.L.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. V. 180. < 2. P. 499—506.
12. *Schatz M.* // Immunol. Allerg. Clin. North America. 1996. Vol. 16., < 4. P. 893—916.
13. *Schatz M.* // J. Allerg. Clin. Immunol. 1999. V. 103. < 2. P. 330—336.

Поступила в редакцию 19.03.2002 г.