

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© Анна Владимировна Саблина<sup>1</sup>, Галия Феттеховна Кутушева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Женская консультация № 8. 195426, Санкт-Петербург, ул. Передовиков, 21

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Контактная информация:** Анна Владимировна Саблина — врач акушер-гинеколог женской консультации № 8.  
E-mail: anna\_s-piter@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Экстрагенитальные заболевания матери нарушают нормальный ход внутриутробного развития плода, могут приводить к его заболеванию или даже смерти (1). Бронхиальная астма является полиэтиологическим заболеванием со сложным патогенезом, в основе которого лежит хроническое персистирующее аллергическое воспаление бронхов и их гиперреактивность (2). Цитокины — это сигнальные молекулы, играющие ключевую роль в иммунной системе в норме и при патологии (3). Признано, что при бронхиальной астме повышено содержания в сыворотке таких цитокинов как IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18 (4,5). Отмечен более высокий уровень ряда цитокинов при обострении и тяжелом течении астмы, что позволяет использовать этот показатель для оценки эффективности лечения и индивидуализации патогенетической терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, бронхиальная астма, цитокины.

## STUDY OF CYTOKINES IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN WITH ASTHMA

© Anna V. Sablina<sup>1</sup>, Galia F. Kutusheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Women's consultation N8. 195426, St. Petersburg, ul. Peredovikov, 21

<sup>2</sup> Pavlov First St. Petersburg state medical University 197022, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy, 6–8

**Contact Information:** Anna V. Sablina — Obstetrician-gynecologist of the antenatal clinic No. 8.  
E-mail: anna\_s-piter@mail.ru

**SUMMARY.** Extragenital mother's disease interfere with the normal fetal development may lead to his illness or even death (1). Asthma is a disease with a complex polyetiological pathogenesis, which is based on chronic persistent allergic inflammation of the bronchi and hyperreactivity (2). Cytokines — a signaling molecules that play a key role in the immune system in health and disease (3). It is recognized that in asthma increased serum such as the cytokines IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18 (4.5). Had higher levels of several cytokines in exacerbation and severe asthma, so you can use this indicator to evaluate the effectiveness of treatment and individualisation of pathogenetic therapy.

**KEY WORD:** pregnancy, bronchial asthma, cytokines.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить связь изменений в системе гуморального иммунитета в зависимости от течения бронхиальной астмы в период беременности и лечения БА.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано в динамике 110 беременных женщин, страдающих различной степенью тяжести бронхиальной астмы. Наблюдение велось на протяжении периода беременности

и после родов в течение двух месяцев. Возраст пациенток колебался от 19 до 42 лет, составив в среднем  $29,1 \pm 0,49$ . Для оценки иммунного статуса было проведено исследование содержания IL-4, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  в сыворотке крови.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показывают полученные данные, уровень IL-6 в подгруппе больных бронхиальной астмой с дебютом + БАЛТ(и) был достоверно ( $p=0,01$ ) выше, чем в среднем по всей группе больных, в то время, как уровень этого цитокина в подгруппах с БАЛТ(п) и БАСТ + БАТТ практически не отличался от такового по всей группе пациенток (табл. 1).

Уровень IL-4 также был существенно выше в подгруппе с легким интермиттирующим течением бронхиальной астмы (различия достоверны при  $p=0,01$ ). При исследовании уровня TNF $\alpha$  в подгруппах БАЛТ(п) и БАСТ + БАТТ различий со средними значениями по всей группе отмечено не было, в то время, как при легком интермиттирующем течении выявлено достоверное ( $p=0,01$ ) повышение значения данного показателя. Уровень IL-8 и IFN $\gamma$  практически не отличался у беременных различных подгрупп.

Анализ уровня цитокинов у беременных в зависимости от контроля астмы показал некоторое повышение уровня IL-6 у женщин с неконтролируемой астмой, по сравнению с группой в целом, а также незначительное снижение его значения у беременных с контролируемой БА (различия недостоверны  $p=0,35$ ) (табл. 2).

Уровень IL-4 практически не отличался в подгруппе БАЛТ(п) + БАСТ(п) + БАТТ неконтролируемая от такового по всей группе больных и был несколько ниже у женщин с контролем БА. При исследовании уровня IL-8, TNF $\alpha$  было обнаружено некоторое повышение его значения у женщин с неконтролируемой астмой, по сравнению с группой пациенток с контролируемой астмой и по группе в целом. IFN $\gamma$  практически не отличался у беременных различных подгрупп.

На фоне проводимой терапии уровни IL-6, IL-8 были выше у женщин, не получавших активной терапии, чем у беременных, получавших ИГКС (табл. 3). При исследовании уровней IL-4, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  в подгруппах, значения их практически не отличались (различия не достоверны).

После коррекции терапии, в связи с недостаточной эффективностью ее при первичном обращении, уровень IL-6 стал несколько ниже

Таблица 1

Уровень интерлейкинов у больных с различной тяжестью течения БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
По группе в целом	$22,84 \pm 1,51$	$22,63 \pm 0,96$	$26,54 \pm 1,66$	$22,70 \pm 0,74$	$5,53 \pm 0,33$
Дебют + БАЛТ(и)	$31,42 \pm 5,12$	$30,16 \pm 2,71^*$	$24,59 \pm 4,73$	$23,07 \pm 2,34$	$6,98 \pm 0,09^*$
p=	0,06	0,01	0,68	0,86	0,01
БАЛТ(п)	$23,76 \pm 2,58$	$21,51 \pm 1,51$	$28,56 \pm 2,86$	$21,64 \pm 0,81$	$5,32 \pm 0,56$
p=	0,16	0,40	0,69	0,56	0,63
БАСТ+ БАТТ	$19,35 \pm 1,58$	$21,27 \pm 1,18$	$25,38 \pm 2,22$	$23,50 \pm 1,26$	$5,26 \pm 0,43$
p	0,35	0,93	0,52	0,34	0,50

Таблица 2

Уровень интерлейкинов у больных с различным характером течения БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
По группе в целом	$22,84 \pm 1,51$	$22,63 \pm 0,96$	$26,54 \pm 1,66$	$22,70 \pm 0,74$	$5,53 \pm 0,33$
БАЛТ(п) + БАСТ(п) + БАТТ неконтролируемая (n=22)	$25,89 \pm 3,20$	$22,80 \pm 1,78$	$28,85 \pm 3,74$	$21,33 \pm 0,98$	$5,99 \pm 0,65$
p=	0,35	0,93	0,52	0,34	0,50
БАЛТ(п) + БАСТ(п) + БАТТ контролируемая (n=38)	$18,81 \pm 1,29$	$20,56 \pm 1,06$	$25,71 \pm 1,82$	$23,39 \pm 1,07$	$4,88 \pm 0,38$
p	0,08	0,17	0,75	0,59	0,22

Таблица 3

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с характером проводившейся терапии у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
ИГКС (n=23)	19,47 $\pm$ 1,66	21,19 $\pm$ 1,31	22,95 $\pm$ 1,62	21,59 $\pm$ 1,45	4,69 $\pm$ 0,42
Прочее (n=14)	22,58 $\pm$ 3,43	20,75 $\pm$ 2,32	27,71 $\pm$ 3,79	22,58 $\pm$ 1,24	5,34 $\pm$ 0,71
p	0,37	0,86	0,19	0,64	0,40

Таблица 4

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с коррекцией терапии у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
ИГКС (n=46)	19,70 $\pm$ 1,41	21,24 $\pm$ 1,02	26,19 $\pm$ 1,81	22,96 $\pm$ 0,96	5,06 $\pm$ 0,35
Прочее (n=10)	24,22 $\pm$ 4,27	21,85 $\pm$ 3,37	23,26 $\pm$ 5,09	22,15 $\pm$ 1,60	6,02 $\pm$ 1,13
p	0,21	0,82	0,52	0,71	0,30

Таблица 5

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с терапией бронхиальной астмы в третьем триместре у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
ИГКС (n=51)	20,24 $\pm$ 1,46	21,65 $\pm$ 1,00	26,02 $\pm$ 1,78	22,93 $\pm$ 0,88	5,19 $\pm$ 0,36
Прочее (n=11)	28,46 $\pm$ 4,32	23,06 $\pm$ 2,73	30,26 $\pm$ 5,38	20,80 $\pm$ 1,37	6,18 $\pm$ 1,01
p	0,03	0,57	0,36	0,30	0,28

Таблица 6

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с уровнем артериального давления у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
Гестационная гипертензия (n=23)	25,70 $\pm$ 2,56	25,72 $\pm$ 1,89	27,50 $\pm$ 2,88	22,70 $\pm$ 1,47	6,34 $\pm$ 0,64
Нормальное АД (n=47)	21,44 $\pm$ 1,85	21,12 $\pm$ 1,03	26,07 $\pm$ 2,05	22,69 $\pm$ 0,84	5,13 $\pm$ 0,36
p	0,19	0,02	0,69	1,00	0,08

Таблица 7

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с протеинурией у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
Протеинурия (n=15)	27,45 $\pm$ 3,63	27,64 $\pm$ 2,60	26,36 $\pm$ 3,8	22,20 $\pm$ 1,67	7,34 $\pm$ 0,77
Без протеинурии (n=55)	21,58 $\pm$ 1,62	21,27 $\pm$ 0,92	26,59 $\pm$ 1,91	22,83 $\pm$ 0,83	5,03 $\pm$ 0,33
p	0,11	0,01	0,96	0,73	0,001

у пациенток, использующих ИГКС, в сравнении с женщинами, которым активная терапия не проводилась. Уровень IL-8 несколько повысился у беременных, получавших ИГКС, по сравнению с пациентками не получавшими активной терапии (различия не достоверны  $p=0,52$ ). Анализ уровней IL-4, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  также практически не отличался у беременных различных подгрупп (табл. 4).

На фоне терапии, проводившейся в третьем триместре беременности, уровень IL-6 у женщин, получавших адекватную базисную тера-

пию ИГКС, был достоверно ( $p=0,03$ ) ниже по сравнению с группой пациенток без активной терапии, так же, как и уровни IL-4, IL-8 (различия не достоверны) (табл. 5). При исследовании TNF $\alpha$  было выявлено некоторое повышение уровня данного интерлейкина у женщин, не получавших базисную терапию, по сравнению с предыдущими исследованиями. Значение IFN $\gamma$  у пациенток различных подгрупп практически не отличалось.

Анализ уровня цитокинов у беременных в зависимости от артериального давления пока-

Таблица 8

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с развитием гипертензивных расстройств у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
По группе в целом (n=21)	15,55 $\pm$ 0,78	16,18 $\pm$ 0,50	19,62 $\pm$ 1,00	22,70 $\pm$ 0,48	3,32 $\pm$ 0,13
Гестационная гипертензия или гестационная протеинурия (n=31)	17,26 $\pm$ 1,80	20,53 $\pm$ 0,96	20,96 $\pm$ 1,31	20,77 $\pm$ 1,20	4,66 $\pm$ 0,21
p	0,249	0,001	0,457	0,208	0,0001
Умеренная преэклампсия (n=15)	38,48 $\pm$ 1,71	33,65 $\pm$ 0,96	42,77 $\pm$ 3,70	25,56 $\pm$ 1,95	9,50 $\pm$ 0,39
p=	0,0001	0,0001	0,0001	0,110	0,0001
Тяжелая преэклампсия (n=3)	53,30 $\pm$ 9,21	34,47 $\pm$ 2,09	51,49 $\pm$ 10,05	28,27 $\pm$ 2,61	10,06 $\pm$ 1,35
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,002	0,0001
Умеренная + тяжелая преэклампсия (n=18)	40,95 $\pm$ 2,34	33,79 $\pm$ 0,85	44,22 $\pm$ 3,46	26,01 $\pm$ 1,68	9,59 $\pm$ 0,38
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,05	0,0001

Таблица 9

Уровень интерлейкинов в сопоставлении с развитием плацентарной недостаточности у беременных с БА

Показатель	IL-6	IL-4	IL-8	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$
Плацентарная недостаточность (n=11)	25,52 $\pm$ 3,45	24,93 $\pm$ 3,28	26,54 $\pm$ 4,52	24,17 $\pm$ 2,21	6,82 $\pm$ 1,05
По группе в целом (n=59)	22,34 $\pm$ 1,67	22,21 $\pm$ 0,96	26,54 $\pm$ 1,79	22,42 $\pm$ 0,77	5,29 $\pm$ 0,33
p	0,45	0,31	1,00	0,39	0,09

зал повышение IL-4 в группе беременных с гестационной гипертензией, по сравнению с пациентками, у которых отмечались нормальные показатели артериального давления (различия достоверны при  $p=0,02$ ). Уровень IL-6 также был несколько повышен у данной группы беременных (различия недостоверны  $p=0,19$ ). При исследовании уровня IL-8, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , их значения практически не отличались у женщин обеих подгрупп (табл. 6).

При исследовании уровня цитокинов в зависимости от наличия протеинурии было обнаружено достоверное повышение IL-4 у пациентов с данной патологией, по сравнению с больными без нее ( $p=0,01$ ). У беременных с протеинурией также наблюдалось некоторое повышение IL-6 и TNF $\alpha$  (табл. 7). Уровень IL-8 и IFN $\gamma$  практически не отличался у беременных различных подгрупп.

При сравнении уровней интерлейкинов у беременных с гипертензивными расстройствами было обнаружено, что уровни IL-4 и TNF $\alpha$  в группе пациенток с гестационной гипертензией

или гестационной протеинурией был достоверно ( $p=0,001$  и  $p=0,0001$  соответственно) выше, чем в среднем по всей группе больных (табл. 8).

В подгруппе пациенток с умеренной преэклампсией уровни всех интерлейкинов, за исключением IFN $\gamma$  были выше, чем в подгруппах больных с гестационной гипертензией или гестационной протеинурией ( $p=0,0001$ ). Однако при тяжелой преэклампсии было отмечено достоверное ( $p=0,002$ ) повышение и этого цитокина. Уровень IL-8 практически не отличался у пациенток по группе в целом и у женщин с гестационной гипертензией или гестационной протеинурией, однако, отмечалось значительное нарастание содержания в крови IL-8 у беременных с преэклампсией и усугубление этого процесса при нарастании тяжести преэклампсии.

Анализ уровня цитокинов в подгруппе беременных в зависимости от развития плацентарной недостаточности показал некоторое повышение IL-6, IL-4, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  (различия не достоверны) (табл. 9).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Таким образом, анализ уровня интерлейкинов у больных бронхиальной астмой показал повышение ряда показателей интенсивности воспаления в подгруппах женщин с легким интермиттирующим течением заболевания, по сравнению с подгруппами среднетяжелого и тяжелого течения бронхиальной астмы. Сходные данные наблюдались у пациенток с неконтролируемым течением заболевания. по сравнению с подгруппой беременных, у которых контроль заболевания был достигнут. Отсутствие адекватной базисной терапии ИГКС также отражалось на повышении уровня интерлейкинов. Наиболее значительное изменение цитокинового профиля было отмечено в подгруппе пациенток, у которых в дальнейшем развились тяжелые осложнения беременности в третьем триместре — умеренной и тяжелой преэклампсии. Так как эти осложнения беременности существенно чаще отмечаются у пациенток, не получавших адекватной базисной терапии, можно сделать вывод о том, что полноценная терапия, то есть использование ИГКС и комбинированных препаратов, оказывает влияние не только на течение бронхиальной астмы в период беременности, но и на частоту развития осложнений, особенно в третьем триместре гестации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Медведь В. И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. К.: Авиценна. 2004: 168.
2. Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Литвинова Л. С. и др. Механизмы нарушения цитокиноопосредован-

ной кооперации эозинофилов и иммуноцитов при формировании феномена эозинофилии. Иммунология. 2007; 2(2): 123–7.

3. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3(2): 16–23.
4. Cytokines in asthma [Text] J. C. Kips. Eur. Respir. J. 2001; 18: 24–33.
5. Study of serum level of selenium, IL-4, IL-10 and interferon gamma in patients with allergic asthma, allergic rhinitis and healthy controls [Text] Ghaffari J. et al. Asthma. 2004; 5(1): 47.

## REFERENCES

1. Medved' V. I. Vvedenie v kliniku ekstragenital'noj patologii beremennyh. [Introduction of extragenital pathology of pregnant women into clinic]. K.: Avicenna. 2004: 168. (in Russian).
2. Ryazanceva N. V., Novitskiy V. V., Litvinova L. S. i dr. Mekhanizmy narusheniya citokinoposredovannoy kooperatsii eozinofilov i immunocitov pri formirovani fenomena eozinofilii. [Mechanisms of disruption of cytokine-mediated cooperation of eosinophils and immunocytes in the formation of the eosinophilia phenomenon]. Immunologiya. 2007; 2(2): 123–7. (in Russian).
3. Simbircev A. S. Citokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii. [Cytokines: classification and biological functions]. Citokiny i vospalenie. 2004; 3(2): 16–23. (in Russian).
4. Cytokines in asthma [Text] J. C. Kips. Eur. Respir. J. 2001; 18: 24–33.
5. Study of serum level of selenium, IL-4, IL-10 and interferon gamma in patients with allergic asthma, allergic rhinitis and healthy controls [Text] Ghaffari J. et al. Asthma. 2004; 5(1): 47.