

УДК: 618.3-06-07

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Фролова М.А., Левкова Е.А., Чижова Г.В., Лапекина С.И., Савин С.З.**

*ГУЗ «Перинатальный Центр»*

*Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения*

*Хабаровского края*

*Вычислительный Центр ДВО РАН, г. Хабаровск, Россия*

**В статье рассматривается возможность прогнозирования гестационных нарушений на ранних сроках беременности – 1-й триместр, с использованием различных лабораторных параметров. Полученные данные демонстрируют взаимосвязь всех изучаемых показателей, при этом именно иммунологические значения являются доминирующими в прогнозе гестационных нарушений.**

Иммунология репродукции человека заняла одно из ведущих мест в исследовании физиологических и патологических состояний беременности [1,2,3]. В настоящее время особое значение приобретает поиск новых рациональных подходов к ранней доклинической диагностике таких осложнений гестационного процесса, как невынашивание беременности и гестоз [7,12,13].

Цель: разработка и научное обоснование иммунологических критериев прогноза гестационных осложнений.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 109 женщин в 1-м триместре беременности, из которых у 48 беременных течение гестационного процесса в последующем осложнилось угрозой прерывания, у 37 развитием гестоза и у 24 женщин беременность протекала без осложнений (контрольная группа). Группа сравнения была представлена небеременными женщинами в количестве 24 чел.

Исследование иммунологических параметров проводили по унифицированным методикам: клеточное звено иммунитета с использованием отечественных моноклональных антител серии ИКО в реак-

ции непрямой иммунофлюоресценции на стекле, гуморальные параметры турбодиметрическим методом, функциональные тесты -РТМЛ с ФГА (Стефани Д.В. с соавт., 1996) [14] и с плацентарными антигенами в собственной модификации ( ).

Концентрацию антиспермальных антител (АСА) определяли иммуноферментным методом по стандартным методикам с использованием набора «ИФА для определения АСА» фирмы «Биохим-Маг», Германия.

Результаты собственных исследований и обсуждение

В группе женщин с угрозой прерывания беременности появляются изменения, характерные для аутоиммунных процессов. Происходит увеличение активационных маркеров CD25 (19,64±2,09%). Процентное содержание клеток цитолитической направленности CD16+ в 12,6 раза превосходит эквивалентное значение из группы контроля ( $p<0,05$ ). Резко выраженные изменения были зафиксированы в функциональных тестах – РТМЛ с ФГА (26,40±3,7 %), что указывает на крайнюю степень аутосенсibilизации при данном акушерском синдроме (табл.1) ( $p<0,05$ ).

Таблица 1. Иммунологические параметры у женщин с различным типом течения гестационного процесса и вне беременности.

Показатели	Физиология беременности n = 24	Угроза прерывания беременности n = 48	Гестоз n = 37	Небеременные женщины n = 24
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup>	10,02+0,63	8,60+0,64*	9,22+0,46	6,69+0,62
CD3 +, %	43,65+2,07 (n=22)	53,67+2,26 (n=48)*	30,46+2,13 (n=37)*	45,29+4,73
CD22 +, %	10,88+1,29 (n=24)	15,17+2,10 (n=48)	15,72+3,04 (n=24)	12,81+1,70
CD4 +, %	27,56+1,36 (n=22)	36,40+2,10 (n=48)*	18,80+1,25 (n=37)*	33,79+7,86
CD8 +, %	15,62+0,96 (n=22)	13,95+0,87 (n=48)	12,16+0,88 (n=37)	23,19+3,19***
CD25 +, %	6,64+0,73 (n=16)	19,64+2,09 (n=28)*	7,96+0,45 (n=37)*	23,93+2,53***
CD16 +, %	1,81+0,19 (n=22)**	22,9+2,17 (n=26)*	7,18+0,30 (n=37)	12,59+0,95
IgA, г/л	1,30+0,30 (n=10)	2,20+0,21 (n=48)*	1,34+0,31 (n=24)	1,66+0,38
IgM, г/л	1,56+0,37 (n=9)	2,14+0,19 (n=48)	1,31+0,18 (n=24)	1,77+0,4
IgG, г/л	11,71+1,97 (n=9)	16,81+1,14 (n=48)	10,88+1,29 (n=24)	15,71+1,81
ЦИКи, у.е.	23,68+7,98 (n=8)	29,27+2,09 (n=48)	22,88+3,93 (n=15)	33,75+7,12
РТМЛ с ФГА, %	62,71+7,0 (n=10)	26,40+3,7 (n=16)*	84,33+8,76 (n=19)*	45,12+4,0

Примечание: \* - достоверно по отношению к группе женщин с физиологическим течением беременности при значении  $p < 0.05$ ;

\*\* - достоверно по отношению к группам сравнения (беременные с угрозой прерывания беременности и гестозом) при значении  $p < 0.05$ ;

\*\*\* - достоверно по отношению к группе сравнения (гестоз)

и к группе контроля (физиологическое течение беременности) при значении  $p < 0.05$

Для подтверждения специфичности клеточной сенсibilизации были оценены значения в РТМЛ с плацентарными антигенами – материнской и детской частями плаценты. Для угрозы прерывания беременности характерно резкое увеличение процента клеточной сенсibilизации, достигающее 73,28+3,56% с антигеном «материнской части» плаценты и 70,22+3,0% с антигеном «детской части» плаценты. За-

фиксированные значения достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе контроля и группам сравнения.

Иммунологические показатели у женщин с гестозом характеризовались иммуносупрессорными изменениями. Количество CD25+ лимфоцитов составило 7,96+0,45% ( $p < 0,05$ ). Процентное содержание клеток системы естественной цитотоксичности - CD16 было достоверно уве-

лично по отношению к группе контроля и достоверно уменьшено в сравнении с идентичными значениями групп сравнения (в 3,1 и 1,75 раз соответственно) ( $p < 0,05$ ). При данном акушерском осложнении значения РТМЛ с ФГА превышали 80 % ( $p < 0,05$ ) (см. табл.1). При оценки РТМЛ с плацентарными антигенами было отмечено нарастание клеточной сенсibilизации как к материнской, так и к детской частям плаценты. При этом истинной сенсibilизации, в рамках 4 типа иммунопатологических реакций, зафиксировано не было, все значения были больше 70% .

Иммунологические параметры у женщин с физиологическим течением беременности имели свои отличительные особенности (см. табл.1). Существенные отличия были получены при оценке концентрации клеток, несущие такие клеточные маркеры, как CD25+ и CD16+. Процент указанных клеток составил  $6,64 \pm 0,73$  и  $1,81 \pm 0,19$  соответственно, что достоверно отличалось от всех групп сравнения ( $p < 0,05$ ) в сторону резкого снижения.

Появившиеся в последнее время публикации по изучению такого активационного маркера Т-клеточной линии как CD25+, интерпретируют данный показатель не однозначно [4,5,6,11]. По данным зарубежной литературы процент CD25+ клеток четко коррелирует с функциональной активностью Т – лимфоцитов, определяемой в РТМЛ с ФГА [15,16].

Изменений функциональной полноценности Т-лимфоцитов с ФГА и плацентарными антигенами при физиологическом течении беременности не происходило.

У небеременных женщин иммунологические параметры отличаются более высокими значениями активационных маркеров (CD25+) по сравнению с группой гестоза и физиологического течения беременности, РТМЛ с ФГА по сравнению с группой угрозы прерывания беременности и недостоверными различиями по концентрации ЦИКов. (см. табл.1).

Подтверждением формирования аутоиммунного (алло) компонента при угрозе прерывания беременности свидетельствует концентрация АСА. Не смотря на то, что в классическом варианте наличие АСА

в организме беременной женщины рассматривается как проявление аллоиммунных реакций, механизм их формирования является эквивалентным в сопоставлении с реакциями аутоиммунного типа [8,9,10]. Содержание данного маркера аутоиммунитета (алло) возрастает достоверно только при угрозе прерывания беременности, достигая 48,87% ( $p < 0,05$ ).

Делая заключение по работе, необходимо подчеркнуть четкую взаимосвязь между иммунологическими нарушениями и особенностями течения гестационных процессов у беременных женщин с формированием определенных клинико-иммунологических акушерских синдромов, учет которых позволяет осуществлять прогноз ранних гестационных нарушений уже в 1-м триместре беременности.

#### Выводы

Развитие угрозы прерывания беременности и гестоза сопряжено с наличием иммунного дисбаланса в организме женщин с ранних сроков беременности

Иммунотип, характеризующий угрозу прерывания беременности, определяется как аутоагрессивный

У женщин, течение гестационного процесса которых осложнилось развитием гестоза, иммунотип характеризовался иммуносупрессорными изменениями в системе иммуногенеза

Физиологическое течение беременности характеризовалось состоянием «физиологической иммуносупрессии» с резким снижением концентрации клеток цитолитической направленности – CD16+ и CD25+

Определение иммунотипа в ранних сроках гестации позволит спрогнозировать дальнейшее течение гестационного процесса, провести комплексную профилактику невынашивания беременности и гестоза с учетом индивидуальных особенностей организма

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Башмакова Н.В., Черданцева Г.А., Медвинский И.Д. //Актуал. вопр. акуш. и гин. 2002. Т.1. № 1. С. 4.
2. Брагина Л.Г. //Иммунология. 2000. № 6. С. 37.

3. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. //Иммунология. 2004. № 6. С. 367.
4. Ганьчева Е.А. // Клинико-иммунологические сопоставления в системе мать-дитя в условиях высокой пренатальной отягощенности (клинико-экспериментальное исследование): дисс. канд. мед. наук. Хабаровск. 1999. 168 с.
5. Долгих В.Т. //Основы иммунопатологии. 2-е изд. М.: Медицинская книга. Н. Новгород: изд-во НГМА. 2001. С. 229.
6. Дрынов Г.И. //Терапия аллергических заболеваний. М., [б.и.] 2004. С.397.
7. Каиров Г. Т.//Механизмы формирования нарушений компенсаторно-приспособительных реакций при осложненном течении беременности: дисс. ... докт. мед. наук. Томск. 1999. 228 с.
8. Клиническая иммунология и алергология: учебное пособие /под ред. А.В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство. 2002. 650 с.
9. Клиническая иммунология и алергология: в 3т.: пер. с англ. /под ред. Л. Йегера. 2-е изд. М.,: Медицина. 1990.
10. Клиническая иммунология и алергология: пер. с англ. /под ред., Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельманса. М.: Практика. 2000. 806 с.
11. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. //Акушерство и гинекология. 1995. № 6. С. 3.
12. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. // Преждевременные роды. М.: Медицина. 2002. 176 с.
13. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. // Руководство по практическому акушерству. М. 1997. 356 с.
13. Стефани, Д.В. Вельтищев Ю.Е. // Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей. М.: Медицина. 1996. 384 с.
14. Rodrigues V.A., Bankhurst A.D., Ceuppens J.I., Williams R.C.//J. Clin. Invest. 1981. Vol. 68. P. 1577.
15. Miller G. C., Murgo A. J., Plotnicof N. P. /Int. J. Immunopharmacol. 1982. Vol. 4. P. 367.

The article considers the use of different laboratory parameters to prognosis gestation disorders on the early stages of pregnancy – the 1st term. The data received demonstrates the interrelation of all findings studied and it is the immune parameters, which dominate in the prognosis of early gestation disorders.