
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАННЕМ ПРОГНОЗЕ ГЕСТОЗА

О.Ю. Иванова, М.Г. Газазян, Н.А. Пономарева, О.А. Великорецкая

ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития РФ
Кафедра акушерства и гинекологии
ул. Карла Маркса, 3, Курск, Россия, 305041

С целью разработки эндотелиальных и иммунологических прогностических критериев гестоза в первом триместре беременности обследовано 47 пациенток с физиологическим течением беременности (20 женщин) и с беременностью, осложненной гестозом (27 женщин). Проведено комплексное изучение иммунологического статуса и вазодилатирующей функции эндотелия. На основании полученных результатов выделена группа риска развития гестоза, разработаны ранние прогностические маркеры.

Ключевые слова: беременность, прогнозирование гестоза.

Актуальность. Гестоз занимает одно из первых мест среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Согласно современным представлениям о патогенезе гестоза в основе развития данного заболевания лежит синдром системной воспалительной реакции, обусловленный нарушениями иммунного статуса матери, приводящим к системным и локальным нарушениям функции эндотелия и генерализованному вазоспазму [7].

Несмотря на большое количество работ, посвященных механизмам развития гестоза, практически отсутствуют данные, посвященные разработке достоверных прогностических маркеров данного заболевания, позволяющих прогнозировать гестоз задолго до возникновения его клинических проявлений.

Целью нашего исследования явилась разработка эндотелиальных и иммунологических предикторов развития гестоза в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно, основываясь на результатах проведенного обследования, наличия или отсутствия клинико-лабораторных симптомов гестоза были выделены две группы: в контрольную группу объединили 20 беременных, не имеющих клинико-лабораторных симптомов гестоза и других гестационных осложнений, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, родивших живых доношенных детей без признаков хронической гипоксии.

В основную группу вошли 27 пациенток, у которых были выявлены клиничко-лабораторные признаки гестоза различной степени тяжести (шкала Гоееке в модификации Г.М. Савельевой, 2000). Акушерско-гинекологический анамнез (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, гестоз, преждевременные роды, антенатальная гибель плода, хроническая плацентарная недостаточность различной степени тяжести, синдром задержки развития плода, анте- и интранатальная гипоксия плода) был отягощен у 12 (44,4%) пациенток второй группы. Осложнения настоящей беременности были представлены угрожающим ранним выкидышем – 5 (17%), отслойкой хориона – 4 (14,8%), рецидивирующей угрозой прерывания – 15 (55,6%), фетоплацентарной недостаточностью различной степени тяжести – 20 (74,1%). Досрочное прерывание беременности в связи с развитием гестоза тяжелой степени было проведено 2 (7,4%) пациенткам. У остальных обследованных – 25 (92,6%) – роды закончились рождением живых доношенных детей через естественные родовые пути. У 19 (70,4%) новорожденных выявлены признаками гипоксического поражения центральной нервной системы на фоне длительно текущей плацентарной недостаточности.

В первом триместре беременности, на сроках 10–12 нед. проводили оценку иммунологического статуса и вазодилатирующей функции эндотелия.

Венозную кровь для оценки иммунологических параметров получали после письменного информированного согласия женщин. Фенотип лимфоцитов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ТОО «Сорбент», г. Москва, к структурам CD-3, CD-4, CD-8, CD-16). Количественная оценка уровней TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Определение степени эндотелийзависимой вазодилатации сосудов осуществляли при помощи ультразвукового прибора «Алока-SSD-1700» (Япония), снабженного доплерометрическим блоком. Исследование проводили линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Эндотелийзависимый ответ формировали при проведении пробы с реактивной гиперемией (D.S. Celermajer et al., 1992). Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 20% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считали патологической.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты исследования. Анализ параметров иммунного статуса крови женщин, проведенный в первом триместре гестации выявил, достоверное повышение уровня TNF- α , провоспалительных цитокинов у беременных с развившимся впоследствии гестозом. Так, продукция TNF- α превышала физиологическую норму ($90,2 \pm 8,7$ пкг/мл) в 1,5–2 раза и соответ-

ствовала $289,1 \pm 21,8$ пкг/мл ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-1 β ($199,5 \pm 18,7$ пкг/мл) и ИЛ-6 ($52,9 \pm 12,0$ пкг/мл) среди пациенток основной группы статически достоверно превышал значения провоспалительных цитокинов в контрольной группе ($103,4 \pm 10,2$ пкг/мл и $32,1 \pm 4,7$ пкг/мл).

По сравнению со здоровыми беременными у пациенток с гестозом было выявлено ослабление супрессорной активности сыворотки крови. Так, при развитии гестоза отмечено достоверное снижение абсолютного ($0,67 \pm 0,04 \times 10^9$ /л) и относительного ($46,8 \pm 5,8\%$) числа Т-лимфоцитов (CD-3) в сравнении с физиологическим течением беременности ($1,28 \pm 0,07 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$) и $52,8 \pm 7,4\%$ ($p > 0,05$) соответственно).

Снижение общего количества Т-лимфоцитов в первую очередь было обусловлено статистически достоверным снижением количества Т-супрессоров (CD-8) и относительным увеличением Т-хелперов (CD-4). Количество CD-8 в основной группе соответствовало $29,2 \pm 1,2\%$ и $0,53 \pm 0,03 \times 10^9$ /л (показатели CD-8 контрольной группы составили соответственно $0,65 \pm 0,04 \times 10^9$ /л и $32,3 \pm 1,8\%$). Уровень Т-хелперов (CD-4) ($36,8 \pm 1,8\%$, $0,78 \pm 0,04 \times 10^9$ /л) статистически достоверно превысил значения показателей контрольной группы ($30,6 \pm 1,5\%$, $0,61 \pm 0,05 \times 10^9$ /л).

Разнонаправленное изменение количества CD-4 и CD-8 определило повышение показателя отношения CD-4/CD-8 до $1,3 \pm 0,03$ отн.ед., тогда как значения данного показателя при неосложненной беременности не превышало единицы и соответствовало $0,94 \pm 0,02$ отн.ед. ($p < 0,05$).

Помимо этого у пациенток основной группы отмечено увеличение количества CD-16⁺ NK-клеток до $7,3 \pm 6\%$, что было в 1,7 раз выше значений, полученных в контрольной группе ($4,3 \pm 0,7\%$).

Исследование эндотелиальной функции, проведенное на ранних сроках беременности, показало, что в основной группе исходный диаметр плечевой артерии составил $3,9 \pm 0,4$ мм, а скорость кровотока – $16,8 \pm 1,2$ л/мин, что достоверно не отличалось от данных, полученных в контрольной группе ($p > 0,05$). В ходе проведения компрессионной пробы общий прирост диаметра ПА составил $10,8 \pm 1,6\%$, что было практически в 3 раза ниже показателей, полученных при физиологическом течении беременности ($27,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$)). Прирост скорости кровотока, при беременности, осложненной гестозом, составил $83,9 \pm 5,7\%$, что было в 1,5 раза ниже значений контрольной группы ($p > 0,05$).

Обсуждение полученных результатов. Современные методы лечения гестоза носят преимущественно симптоматический характер, что мало влияет на частоту и тяжесть данной патологии и не снижает показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Поэтому актуальным является прогностических маркеров гестоза, позволяющих выделить группу риска развития данного заболевания с целью проведения его своевременной профилактики, диагностики и лечения.

В результате проведенного нами исследования было установлено, что у беременных с развившимся в последствии гестозом, с ранних сроков гестации отмечаются патологические изменения иммунного статуса, проявляющиеся в ослаблении супрессорной активности сывороточных факторов и увеличении уровня провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что активация воспалительного каскада происходит в определенной последовательности. В начале появляются так называемые ранние цитокины (TNF- α , ИЛ-1 β), несколько позже высвобождаются ИЛ-6, ИЛ-10, а также активируются Т-клетки (2). Избыточная продукция TNF- α приводит к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что обуславливает гипоксию плаценты. Кроме того, в период запуска воспалительной реакции, повышенная продукция TNF- α приводит к повреждению эндотелиальных клеток, что увеличивает проницаемость эндотелия.

Разнонаправленные изменения количества Т-хелперов и Т-супрессоров, на ранних сроках беременности, осложненной гестозом, приводят к повышению показателя CD-4/CD-8 выше единицы, что демонстрирует отсутствие физиологической гестационной иммуносупрессии, необходимой для поддержания толерантности к аллоантигенам плода [5; 9].

Гиперпродукция и гиперактивность CD-16⁺-NK-клеток (увеличение в 1,5 раза количества CD-16⁺-NK-клеток у пациенток с гестозом), оказывает цитопатическое действие на клетки трофобласта, способствует образованию аутоантител к антигенам материнского организма и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [2; 9].

Таким образом, иммунологическими прогностическими маркерами гестоза могут служить увеличение TNF- α в 3 раза, ИЛ-1 β и ИЛ-6 в 2 раза, NK-клеток в 1,5 раза, а также показателя CD4/CD8 в 1,5 раза.

Отражением патологических изменений иммунного статуса является состояние вазорегулирующей функции эндотелия [1; 6]. Проведенные нами исследования показали, что на ранних сроках беременности в группе риска развития гестоза иммунные расстройства, характерные для системного воспалительного ответа приводят к повреждению эндотелия крупных и мелких сосудов материнского организма. Являясь одной из основных мишеней для цитокинов, поврежденные эндотелиальные клетки сами вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста, вазоактивных медиаторов, усиливающих дисфункцию эндотелия, которая находит отражение в классической клинической триаде симптомов: артериальной гипертензии, протеинурии и отеками. В исследовании, проведенном нами, нарушения вазорегулирующей функции эндотелия проявлялась снижением дилатирующей способности сосудов в 2 раза, уменьшением скорости кровотока в 1,5 раза после компрессионной пробы по сравнению с гестационной нормой.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что оценка иммунного статуса и вазорегулирующей функции эндотелия материнского

организма на ранних сроках беременности способствует выделению группы риска развития гестоза, своевременной профилактики и коррекции данного осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.
2. Газазян М.Г. и др. Диагностические критерии степени тяжести первичной плацентарной недостаточности // Вестник РУДН. – 2009. – № 6. – С. 174–178.
3. Макацария А.Д. и соавт. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М., 2006.
4. Пономарева Н.А., Иванова Т.С., Иванова О.Ю. Способ прогнозирования степени тяжести первичной плацентарной недостаточности // Патент на изобретение № 2292552 от 27. 01. 07.
5. Останин А.А. и др. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 33–38.
6. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. – 2009.
7. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям по акушерству. – М., 2007.
8. Сидорова И.С. Руководство по акушерству. – М., 2006.
9. Сухих Г.Т. Преэклампсия. – М., 2010.

IMPLEMENTATION OF THE MARKERS OF IMMUNOLOGICAL AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EARLY PREDICTION OF GESTOSIS

O.Y. Ivanova, M.G. Gazazyan, N.A. Ponomaryova, O.A. Velikoretskaya

Department of Obstetrics and Gynecology
Kursk State Medical University
Karl Marx Str., 3, Kursk, Russia, 305041

Examination of 20 women with normal pregnancies and 27 women with pregnancies, complicated with gestosis (47 pregnant women total) was done to develop endothelial and immunological prognostic criteria of gestosis in the first trimester of pregnancy. A complex study of the immunological status and vasodilating function of the endothelium was carried out. As a result, a risk group for gestosis development was detected and early prognostic markers were determined.

Keywords: pregnancy, prognostic markers of gestosis.