

УДК 618.2+612.017

*О.Ю. Севостьянова, К.Ю. Анисимов, Н.Е. Севостьянова***ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОГРАММЫ И ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Управление здравоохранения Администрации города Екатеринбурга, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

5-ый Военный Клинический Госпиталь Внутренних Войск МВД России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*O.Yu. Sevostyanova, K.Yu. Anisimov, N.E. Sevostyanova***THE CHARACTERISTIC OF THE HAEMOGRAM AND IMMUNE HOMEOSTASIS OF THE PERIPHERIC BLOOD AT UNCOMPLICATED PREGNANCY**

Management of health care of the City administration of Yekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation;

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

5th Military Clinical Hospital of Internal Troops of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Цель исследования — изучить динамику показателей гемограммы и иммунного гомеостаза периферической крови женщин при неосложненной беременности. Представлены результаты исследования гемограммы и иммунного гомеостаза периферической крови 45 женщин в динамике неосложненной беременности и 30 женщин-доноров того же возраста. Установлено, что периферическое звено эритрона при неосложненной беременности характеризуется развитием физиологической гемодилюции в третьем триместре. Состояние иммунного гомеостаза и контроль поступления плодовых антигенов при неосложненной беременности обеспечивается усилением функции врожденного компартмента иммунитета, IL-2-зависимой девиацией приобретенного иммунного ответа, балансом процессов позитивной и негативной активации лимфоцитов, реализацией «принципа перебегающей активности».

Ключевые слова: неосложненная беременность, гемограмма, иммунный гомеостаз, периферическая кровь

Abstract. The research purpose — to study dynamics of indexes of a hemogram and immune homeostasis of peripheral blood of women at uncomplicated pregnancy. Results of a research of a hemogram and immune homeostasis of peripheral blood of 45 women in dynamics of uncomplicated pregnancy and 30 women of donors of the same age are presented. It is established that the peripheral link of erythranum at uncomplicated pregnancy is characterized by development of a physiological hemodilution in the third trimester. The condition of an immune homeostasis and monitoring of receipt of fruit antigens at uncomplicated pregnancy is provided with strengthening of function of a congenital kompartment of immunity, IL-2-dependent deviation of the acquired immune answer, balance of processes of positive and negative activation of lymphocytes, realization of «the principle of the alternating activity».

Keywords: uncomplicated pregnancy, hemogram, immune homeostasis, peripheric blood

Введение

Развитие внутриутробного плода является генетически и эволюционно детерминированной стадией онтогенеза. Беременность характеризуется появлением в периферической крови плодовых антигенов, которые определяют качественно иное состояние иммунного гомеостаза, формируют тот или иной тип иммунного ответа, особенности популяционного состава иммуноцитов и их функциональную активность. При этом нормальное развитие плода обеспечивается не только взаимодействиями на локальном — децидуатрофобластическом уровне, но и системными реакциями, которые объективно отражают картину адаптации к беременности.

Цель — изучить динамику показателей гемограммы и иммунного гомеостаза периферической крови женщин при неосложненной беременности для определения тенденций и закономерностей динамического равновесия иммунной системы в оптимальных условиях для развития плода.

Материалы и методы

Основную группу составили 45 пациенток в динамике неосложненной беременности. Критериями включения были неосложненное течение беременности, родов, рождение здоровых новорожденных и физиологическое течение периода ранней неонатальной адаптации детей в сочетании с физиологи-

ческой «нормой» основных показателей гомеостаза. Для верификации неосложненного развития беременности проводили динамическое наблюдение за беременными женщинами по триместрам в соответствии с приказом Минздрава РФ от 01.11.2012 №572-н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)». Результаты, полученные в первом, втором и третьем триместрах, сравнивали с показателями женщин-доноров того же возраста.

Возрастная, социальная характеристика и паритет основной и контрольной групп были сопоставимы. В основной группе экстрагенитальная заболеваемость была представлена гепатитом «А» в анамнезе у $6,67 \pm 3,76\%$, ожирением 1-ой степени — у $2,22 \pm 2,22\%$, увеличением щитовидной железы первой степени без нарушения функции — у $6,67 \pm 3,76\%$ беременных. Дисменореей страдали $8,89 \pm 4,30\%$ женщин. У всех пациенток беременность завершилась срочными родами, рождением живых доношенных детей. Роды *pervias naturales* имели $91,11 \pm 4,30\%$ пациенток. Средняя продолжительность родов составила $443,91 \pm 15,38$ минут, безводный промежуток — $361,54 \pm 24,20$ минут. Быстрый темп имели $13,60 \pm 5,73\%$ родов. Средняя величина кровопотери — $230,68 \pm 21,90$ мл. Частота абдоминального родоразрешения — $8,89 \pm 4,30\%$, планового — $4,44 \pm 3,41\%$ в связи с тазовым предлежанием и крупными размерами плода. В родах кесарево сечение выполнено по поводу первичной слабости родовой деятельности ($4,44 \pm 3,41\%$). Объем интраоперационной кровопотери не превысил 600 мл. Новорожденные с массой тела — $3523,49 \pm 57,38$ г и ростом $52,24 \pm 0,27$ см имели пропорциональный тип физического развития. Оценка по шкале Apgar на 1-ой минуте составила $7,93 \pm 0,03$, на 5-й — $8,86 \pm 0,05$ баллов. Дети и родильницы выписаны в удовлетворительном состоянии под наблюдение участковой службы.

Контрольную группу составили 30 женщин-доноров во второй фазе менструального цикла. Критерии включения для этих пациенток соответствовали приказу Минздрава РФ от 14.09.2001 №364 «Об утверждении порядка медицинского освидетельствования донора крови и ее компонентов» и были дополнены результатами общего и биохимического анализа крови, гемостазиограммы, обследования на урогенитальные инфекции.

Исследование гемограммы осуществляли на автоматическом анализаторе «Cell-dyn 3500R» фирмы «Abbot diagnostic» (США).

CD-типирование клеток основных популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови осуществляли при проточной цитофлуориметрии с двойной флуоресценцией на аппарате «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием

диагностических наборов «Simultest IMK Lymphocyte» и панели меченных флуорохромом моноклональных антител этой же фирмы. Фенотипические панели объединяли 3 группы маркеров. При помощи 1-ой панели определяли $CD3^+$, $CD19^+$, $CD16^+/56^+$ -лимфоциты и Т-клетки: $CD4^+$ и $CD8^+$. Вторая была предназначена для типирования лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры: $CD25^+$, $HLA-DR^+$, $CD95^+$, $CD45RO^+$, $CD45RA^+$, $CD19^+CD23^+$. С помощью третьей верифицировали клетки с рецепторами к молекулам адгезии: $CD11b^+$, $CD11c^+$. Анализ образцов выполняли с применением компьютерной программы «Simul SET» с автоматической установкой окна дискриминации в области гейта лимфоцитов, а также автоматической компенсацией неспецифической флуоресценции.

Определение концентрации интерлейкина-2, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли α проводили по унифицированной методике иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Исследование концентрации иммуноглобулинов сыворотки проводили стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Manchini G. Определение комплементарной активности сыворотки осуществляли по 50% гемолизу по методике Резниковой Л.С. (1967). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли по методу Гашковой В. (1978) в модификации Гриневич Ю.А., Алферова А.Н. (1981). Функциональное состояние нейтрофилов изучали в спонтанном НСТ-тесте и НСТ-тесте, стимулированном инертными частицами латекса. Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) проводили по Виксману М.Е., Маянскому А.Н. (1981).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программного пакета стандартных прикладных программ Microsoft Excel 8,0 для Windows 2000, «Statgraphics», версия 2.1. Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних величин (М), среднего квадратичного отклонения (δ) и ошибки средней (m). Статистически значимыми считали показатели и корреляционные связи при $p < 0,05$. Для сопоставления результатов при выборках с числом менее 10 применяли непараметрический критерий χ^2 . Совокупность изучаемых признаков для построения модели диагностики осуществляли с использованием дискриминантного анализа и прикладных программ Statgraphics, версия 2.1. Определение наиболее значимых признаков и расчет коэффициента проводился с помощью пошаговой процедуры в классе линейных моделей. Полученные информационные совокупности тестировали, вычисляя диагностическую эффективность.

Результаты и обсуждение

Важными элементами и маркерами адекватной адаптации при физиологически протекающей беременности являются количественные и качественные характеристики периферического звена эритронов в сравнении с показателями женщин-доноров (табл. 1). В первом и втором триместрах отмечено последовательное уменьшение общего количества эритроцитов, содержания гемоглобина, величины гематокрита при самых высоких уровнях достоверности и наличии сильных корреляций между изучаемыми характеристиками эритропоеза ($r=+0,80$ при $p<0,0001$). В третьем триместре сохранялся уровень значений и взаимосвязей, аналогичный предыдущим триместрам ($r=+0,86-0,87$ при $p<0,0001$) при максимальном значении истинного объема эритроцитов до $98,86\pm0,88\times10^{15}/л$, достоверно отличным от уровня доноров. Другие эритроцитарные индексы имели вели-

чину, равную в «контроле». Уровень взаимосвязей между параметрами эритронов в третьем триместре отражал функциональную полноценность механизмов, обеспечивающих адекватную O_2 -транспортную функцию в условиях возмущающих воздействий на эритропоез, обусловленных ростом и развитием плода ($r=+0,76-0,94$ при $p<0,0001$). Полученные результаты соответствовали состоянию «физиологической гемодилюции беременных». Снижение количественных характеристик: числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита — имели относительный характер за счет увеличения объема плазмы, что подтверждается достоверным увеличением в третьем триместре среднего объема эритроцитов - эквивалента общей кислородной емкости крови - и рассматривается как адекватная компенсаторная реакция ускоренного переноса кислорода по сосудистому руслу в ответ на повышенное потребление при росте плода.

Таблица 1
Характеристика эритро-, лейко- и лимфоцитарного звена периферической крови при неосложненной беременности, $M\pm m$
Table 1
Characterization of Erythro-, leuko- lymphocytic link of the peripheral blood in uncomplicated pregnancy, $M\pm m$

Показатели/ Indicators	Доноры/ Donors n=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 1st trimestern=30	Беременные во 2-ом триместре/ Pregnant in the 2st trimestern=30	Беременные в 3-ем триместре/ Pregnant in the 3st trimestern=30	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Эритроциты/ Erythrocytes, $10^{12}/л$	$4,76\pm0,06$	$4,45\pm0,07^{***}$	$4,08\pm0,06^{***}$	$4,00\pm0,06^{***}$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
Средний объем эритроцитов/ The average volume of erythrocytes, $10^{-15}/л$	$95,93\pm0,60$	$96,09\pm0,73$	$96,61\pm0,87$	$98,87\pm0,88^{**}$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците/ The average content of hemoglobin in the erythrocyte, пг	$29,37\pm0,31$	$29,26\pm0,27$	$29,43\pm0,26$	$29,80\pm0,34$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Средняя концентрация клеточного гемоглобина/ The average concentration of cellular hemoglobin, г/л	$303,47\pm1,00$	$307,63\pm1,49$	$304,33\pm1,35$	$300,88\pm1,28$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Коэффициент вариации размеров эритроцитов/ The coefficient of variation in size of erythrocytes, %	$14,09\pm0,29$	$13,63\pm0,16$	$13,58\pm0,16$	$13,87\pm0,23$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Гемоглобин/ Hemoglobin, г/л	$139,70\pm1,75$	$129,80\pm1,70^{***}$	$121,10\pm1,49^{***}$	$121,32\pm1,35^{***}$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
Гематокрит/ Hematocrit, л/л	$0,46\pm0,008$	$0,42\pm0,008^{***}$	$0,39\pm0,005^{***}$	$0,39\pm0,006^{***}$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
Лейкоциты/ Leukocytes, $10^9/л$	$5,60\pm1,03$	$6,52\pm0,90$	$7,32\pm0,88^{***}$	$7,84\pm0,99^{***}$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$
Нейтрофилы/ Neutrophils, %	$56,91\pm0,12$	$62,49\pm1,24^*$	$64,24\pm2,27^*$	$67,47\pm1,14^{***}$	$>0,05$	$<0,01$	$>0,05$
Нейтрофилы/ Neutrophils, $10^9/л$	$3,18\pm0,13$	$4,09\pm0,14^{***}$	$4,87\pm0,15^{***}$	$5,30\pm0,83^{***}$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
Эозинофилы/ Eosinophils, %	$2,36\pm0,26$	$2,24\pm0,27$	$1,65\pm0,14^*$	$1,44\pm0,22^{**}$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Эозинофилы/ Eosinophils, $10^9/л$	$0,14\pm0,02$	$0,15\pm0,02$	$0,13\pm0,02$	$0,12\pm0,02$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Базофилы Basophils /, %	$1,27\pm0,08$	$1,00\pm0,07^{**}$	$0,89\pm0,08^{**}$	$0,66\pm0,08^{***}$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,05$
Базофилы/ Basophils, $10^9/л$	$0,07\pm0,005$	$0,06\pm0,005$	$0,05\pm0,015$	$0,05\pm0,005$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Лимфоциты/ Lymphocytes, %	$30,83\pm0,86$	$26,64\pm0,87^{**}$	$25,10\pm0,90^{**}$	$24,65\pm0,03^{**}$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Лимфоциты/ Lymphocytes, $10^9/л$	$1,70\pm0,08$	$1,73\pm0,36$	$1,84\pm0,06$	$1,82\pm0,30$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Моноциты/ Monocytes, %	$8,79\pm1,43$	$7,86\pm0,43$	$6,98\pm0,27^{**}$	$6,94\pm0,42^{**}$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Моноциты/ Monocytes, $10^9/л$	$0,49\pm0,03$	$0,50\pm0,03$	$0,51\pm0,02$	$0,54\pm0,03$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Индекс Кальф-Калифа усл.ед./ IndexKalf-Kalifa, CONV.ed. 1	$1,58\pm0,07$	$1,91\pm0,08^{**}$	$2,23\pm0,10^{***}$	$2,30\pm0,09^{***}$	$<0,05$	$<0,01$	$>0,05$

Примечание: p_{1-2} — достоверность различий между 1 и 2 триместром; p_{1-3} — достоверность различий между 1 и 3 триместром; p_{2-3} — достоверность различий между 2 и 3 триместром; *** — уровень достоверности различий в сравнении с контрольной группой при $p<0,001$; ** — при $p<0,01$; * — при $p<0,05$; n — число исследований.

Note: P_{1-2} — reliability of differences between the 1st and 2nd trimester; P_{1-3} — reliability of differences between 1 the first and the 3rd trimester; P_{2-3} — reliability of differences between the 2nd and 3rd trimester; *** the level of reliability of differences in comparison with the control group at $p<0,001$; ** — $p<0,01$; * — $p<0,05$; n — number of studies.

Общее число лейкоцитов и их отдельных популяций характеризовалось постепенным увеличением в первом, втором, третьем триместрах по сравнению с донорами (таблица 1). Рост общего числа лейкоцитов определялся клетками нейтрофильного ряда. Увеличилось относительное и абсолютное число нейтрофилов, что соответствует данным литературы [1]. Относительные показатели численности других популяций гранулоцитов (эозинофилы, базофилы), отражающие изменения перераспределительного характера, последовательно снижались с увеличением срока беременности. Абсолютное число этих клеток и лимфоцитов не менялось. Отмечена тенденция уменьшения относительного числа лимфоцитов, достигающая уровня достоверности в третьем триместре. При неосложненной беременности нарастание общего числа лейкоцитов периферической крови обеспечивалось пулом нейтрофилов при неизменном абсолютном содержании других линий клеток, включая лимфоциты. Индекс Кальф-Калифа, отражающий изменения лейкопоза вследствие интоксикации, показывал достоверный рост во всех триместрах в сравнении с уровнем у доноров, достигая максимума в третьем триместре (таблица 1). Полученные нами результаты подтверждают данные литературы об эндогенной и микробной интоксикации у женщин при беременности в результате сдавления растущей маткой кишечника и усиления транслокации микробов, увеличения в циркуляции собственных и плодовых токсических метаболитов, влияющих на лейкопоз и миграцию молодых форм лейкоцитов.

На фоне повышения общего числа лейкоцитов отмечена достоверная тенденция к уменьшению относительного числа лимфоцитов периферической крови от триместра к триместру в сопоставлении с контролем, отражающая количественные изменения численности лимфоцитов перераспределительного характера. Эта тенденция формировалась преимущественно за счет динамики количества В-клеток, доля которых снижалась в каждом триместре параллельно с уменьшением относительного числа клеток лимфоидного пула (таблица 2). При этом у пациенток в первом, втором, третьем триместрах существенно уменьшалось абсолютное число В-лимфоцитов в периферической крови, что отражает не только процессы перераспределения клеток, но и супрессию В-лимфопоэза.

Напротив, относительное и абсолютное число Т-лимфоцитов имело явную тенденцию роста с увеличением срока беременности и достигало степени статистической достоверности в третьем триместре. Прирост общего числа Т-лимфоцитов происходил за счет тенденции к увеличению отдельных субпопуляций: Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток. Достоверный рост Т-цитотоксических лимфоцитов наблюдался только в первом триместре, что определило су-

щественное уменьшение индекса $CD4^+/CD8^+$. В литературе данная информация обсуждается как повышение иммуносупрессивного потенциала матери и рассматривается как один из механизмов торможения отторжения плода в период имплантации и первой волны инвазии трофобласта [2].

Снижение числа В-лимфоцитов при беременности сопровождалось достоверным ростом уровня иммуноглобулинов первичного иммунного ответа. В обеспечении иммунного гомеостаза активно участвовали эффекторные механизмы гуморального иммунного ответа, что подтверждалось усилением активности системы комплемента, обеспечивающей лизис клеток, меченых антителами «как чужое», элиминацию растворимых антигенов в составе циркулирующих иммунных комплексов. Об эффективности системы элиминации чужеродных антигенов свидетельствовал также рост численности нейтрофилов с увеличением срока беременности, представляющих фагоцитарное звено иммунитета, и изменение их функциональной активности в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте. Эти данные поддерживают мнение других исследователей, рассматривающих эффективную функцию врожденного компартмента иммунной системы: фагоцитов и комплемента как накопление защитного потенциала и обеспечение клиренса ЦИК на фоне развивающейся иммуносупрессии [2].

Динамика численности В- и Т-лимфоцитов реципрокная, что побудило нас провести анализ цитокинов — факторов роста Т- и В-клеток. Оказалось, что достоверных изменений уровня IL-2 и IL-4 при этом не происходит, хотя имелась явная тенденция роста уровня IL-2, не достигающая достоверности из-за большого разброса индивидуальных значений. Уровень IL-4 практически не менялся в ходе наблюдения. В результате соотношение IL-2/IL-4 увеличилось от первого к третьему триместру и стало достоверно больше только в заключительном триместре, что отражает доминирование IL-2-зависимого иммунного ответа у женщин с неосложненным течением беременности, определяет оптимальный уровень защиты организма против внутриклеточных патогенов, а также усиление функции иммунного контроля со стороны клеточного компартмента иммунитета как адекватная гомеостатическая реакция материнского организма на рост антигенной нагрузки тканевыми антигенами плода. Динамика Т- и В-клеток, факторов роста и их соотношения свидетельствуют об IL-2-зависимой девиации иммунного ответа при нормальной беременности. По нашему мнению, эти данные отражают эффективный контроль проникновения плодовых антигенов в кровотоки матери и отсутствие их «возмущающих» воздействий на иммунный гомеостаз.

Общая численность популяции естественных киллеров на периферии, в первом триместре имела тенден-

цию к росту. Аккумуляции CD16⁺/CD56⁺- и Т-клеток на локальном уровне придается ведущая роль в контроле за плацентацией в пред- и имплантационном периоде [3]. Предполагается, что при физиологической беременности источником маточной фракции натуральных киллеров является периферический пул этих лимфоцитов. В подтверждение данных литературы следует отметить выявленную нами корреляционную связь численности НК-клеток с уровнем плацентарного лактогена ($r=+0,87$ при $p<0,03$) и TNF- α крови ($r=+0,63$ при $p<0,003$), с фракцией цитотоксических клеток памяти — CD8⁺45RO⁺ ($r=+0,92$ при $p<0,003$). В первом триместре отмечено повышение общей комплементарной активности сыворотки при практически неизменном уровне ЦИК, что, вероятно, отражает адекватную функцию системы комплемента, гуморального ответа в виде подъема IgM, участвующих

в образовании и элиминации ЦИК. Об этом же свидетельствует двукратное усиление НСТ-спонтанной и индуцированной активности фагоцитов. Известно, что фагоциты, так же, как и система комплемента, активно участвуют в элиминации ЦИК. Выполнение фагоцитарной функция способствует активация клеток, сохранность и даже стимуляцию эффекторного звена гуморального иммунитета. В динамике беременности адекватная функция клеточного и гуморального звена врожденного компартмента иммунитета по элиминации ЦИК подтверждалась достоверным ростом уровня общей активности комплемента в первом, втором, третьем триместрах, постепенным снижением функциональной активности фагоцитов в НСТ-тесте на фоне неизмененного содержания ЦИК, характерного для небеременных.

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального иммунитета при неосложненной беременности, M $\pm$ m

Table 2

Indicators of immunohomeostasis in uncomplicated pregnancy, M $\pm$ m

Показатели/ Indicators	Доноры/ Donors n=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 1st trimestern=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 2st trimestern=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 3st trimestern=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Показатели/ Indicators	Доноры/ Donors n=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 1st trimestern=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 2st trimestern=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 3st trimestern=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Лейкоциты/ Leukocytes, 10 ⁹ /л	5,60 $\pm$ 0,24	6,35 $\pm$ 0,30	7,31 $\pm$ 0,33*	7,91 $\pm$ 0,41*	<0,05	<0,01	>0,05
Лимфоциты/, Lymphocytes %	30,83 $\pm$ 0,86	29,83 $\pm$ 1,43	25,0 $\pm$ 1,37**	24,65 $\pm$ 0,30**	<0,05	<0,01	>0,05
Лимфоциты/ Lymphocytes, 10 ⁹ /л	1,70 $\pm$ 0,08	1,88 $\pm$ 0,10	1,85 $\pm$ 0,08	1,88 $\pm$ 0,09	>0,05	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ , %	72,90 $\pm$ 0,99	73,17 $\pm$ 1,53	73,50 $\pm$ 1,84	79,03 $\pm$ 1,27***	>0,05	<0,01	<0,01
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,24 $\pm$ 0,06	1,37 $\pm$ 0,08	1,36 $\pm$ 0,06	1,49 $\pm$ 0,08**	>0,05	>0,05	<0,05
CD4 ⁺ , %	45,60 $\pm$ 1,26	43,17 $\pm$ 1,33	44,07 $\pm$ 1,34	49,09 $\pm$ 1,33	>0,05	>0,05	>0,05
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,77 $\pm$ 0,04	0,81 $\pm$ 0,05	0,82 $\pm$ 0,04	0,92 $\pm$ 0,05	>0,05	>0,05	>0,05
CD8 ⁺ , %	27,83 $\pm$ 0,86	30,50 $\pm$ 1,27	29,29 $\pm$ 0,19	29,83 $\pm$ 0,68	>0,05	>0,05	>0,05
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,46 $\pm$ 0,03	0,57 $\pm$ 0,04*	0,54 $\pm$ 0,03	0,56 $\pm$ 0,03	>0,05	>0,05	>0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,73 $\pm$ 0,08	1,41 $\pm$ 0,10*	1,68 $\pm$ 0,97	1,75 $\pm$ 0,11	>0,05	<0,05	>0,05
CD19 ⁺ , %	13,53 $\pm$ 0,80	9,32 $\pm$ 0,59***	9,30 $\pm$ 0,60***	9,69 $\pm$ 0,61***	>0,05	>0,05	>0,05
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,22 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,02*	0,17 $\pm$ 0,01**	0,18 $\pm$ 0,01*	>0,05	>0,05	>0,05
CD19 ⁺ 23 ⁺ , %	6,50 $\pm$ 0,41	5,80 $\pm$ 1,20	5,64 $\pm$ 0,65	5,64 $\pm$ 0,56	>0,05	>0,05	>0,05
CD19 ⁺ 23 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,11 $\pm$ 0,01	0,11 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,01	>0,05	>0,05	>0,05
CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	15,30 $\pm$ 0,97	17,17 $\pm$ 1,72	17,18 $\pm$ 1,02	13,00 $\pm$ 0,87	>0,05	>0,05	<0,01
CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,26 $\pm$ 0,02	0,30 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,02	>0,05	>0,05	<0,05
HLA-DR ⁺ , %	33,25 $\pm$ 3,55	22,14 $\pm$ 2,27*	26,60 $\pm$ 2,27	26,00 $\pm$ 2,51	>0,05	>0,05	>0,05
HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,61 $\pm$ 0,10	0,45 $\pm$ 0,05	0,43 $\pm$ 0,05	0,41 $\pm$ 0,03*	>0,05	>0,05	>0,05
CD25 ⁺ , %	14,13 $\pm$ 2,90	11,57 $\pm$ 2,13	14,70 $\pm$ 1,66	14,00 $\pm$ 1,90	>0,05	>0,05	>0,05
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,25 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,03	0,22 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,05	>0,05	>0,05	>0,05
CD95 ⁺ , %	48,25 $\pm$ 2,50	42,71 $\pm$ 4,96	42,82 $\pm$ 3,18	38,20 $\pm$ 3,53	>0,05	>0,05	>0,05
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,84 $\pm$ 0,11	0,84 $\pm$ 0,10	0,80 $\pm$ 0,09	0,70 $\pm$ 0,06	>0,05	>0,05	>0,05
CD45RO ⁺ , %	55,63 $\pm$ 3,80	52,86 $\pm$ 4,35	50,00 $\pm$ 2,01	44,00 $\pm$ 2,07**	>0,05	<0,05	<0,05
CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,97 $\pm$ 0,09	1,03 $\pm$ 0,16	0,93 $\pm$ 0,07	0,72 $\pm$ 0,06*	<0,05	<0,05	>0,05
CD45RA ⁺ , %	67,25 $\pm$ 4,09	71,43 $\pm$ 3,27	74,45 $\pm$ 2,69	74,91 $\pm$ 1,88	>0,05	>0,05	>0,05
CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	1,21 $\pm$ 0,17	1,43 $\pm$ 0,13	1,37 $\pm$ 0,08	1,25 $\pm$ 0,13	>0,05	>0,05	>0,05
CD45RA ⁺ /CD45RO ⁺	1,28 $\pm$ 0,15	1,32 $\pm$ 0,12	1,50 $\pm$ 0,11	1,74 $\pm$ 0,09**	<0,05	<0,01	>0,05
CD54 ⁺ , %	-	52,33 $\pm$ 4,56	49,90 $\pm$ 02,38	39,80 $\pm$ 2,90	>0,05	<0,05	>0,05

Таблица 2 (Продолжение. Начало на стр. 51)

Показатели/ Indicators	Доноры/ Donors n=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 1st trimester n=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 2nd trimester n=30	Беременные в 1-ом триместре/ Pregnant in the 3rd trimester n=30	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
CD54 ⁺ , 10 ⁹ /л	-	1,09±0,03	0,92±0,11	0,68±0,04	>0,05	<0,001	>0,05
CD11b ⁺ , %	19,57±2,34	21,60±2,87	20,27±1,62	19,40±1,25	>0,05	>0,05	>0,05
CD11b ⁺ , 10 ⁹ /л	0,29±0,04	0,44±0,04*	0,37±0,04	0,34±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
CD11c ⁺ , %	18,00±2,18	22,40±0,70	20,73±1,41	18,87±1,48	>0,05	>0,05	>0,05
CD11c ⁺ , 10 ⁹ /л	0,27±0,03	0,48±0,04*	0,38±0,04	0,33±0,03	>0,05	<0,05	>0,05
IL-2, пг/мл	182,47±2,38	234,17±46,02	301,70±36,17	313,68±37,36	>0,05	>0,05	>0,05
IL-4, пг/мл	54,74±4,75	68,04±15,82	87,67±17,26	54,93±7,80	>0,05	>0,05	>0,05
IL-2/IL-4	3,43±0,22	4,57±0,82	4,94±1,01	7,16±1,03*	>0,05	>0,05	>0,05
TNF-α, пг/мл	55,63±2,16	49,02±6,40	42,29±5,30	38,92±7,10	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ лейкоцитов спонтанный/ Nst leukocytes spontaneous, %	13,07±1,98	26,50±3,82***	21,10±2,27**	19,81±2,16**	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ стимулированный/Nst stimulated, %	26,69±3,01	52,65±4,58***	40,78±3,04**	36,63±2,91**	<0,05	<0,05	>0,05
Коэффициент стимуляции/ The coefficient of stimulation	3,00±0,67	5,36±1,68	3,26±0,63	2,90±0,46	>0,05	>0,05	>0,05
IgG, г/л	12,55±0,63	12,43±0,93	13,44±1,15	11,38±0,45	>0,05	>0,05	>0,05
IgM, г/л	1,57±0,45	1,94±0,12*	1,90±0,14	2,01±0,16*	>0,05	>0,05	>0,05
IgA, г/л	2,00±0,11	2,10±0,15	2,08±0,14	2,01±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
ЦИК, усл.ед. /CECcond.ed	30,69±2,26	35,55±2,22	34,80±3,13	34,69±2,88	>0,05	>0,05	>0,05
СН/50, усл. ед. /SN/50, CONV. units	41,20±1,24	47,64±1,61**	46,35±1,80*	52,16±2,72***	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p₁₋₂ — достоверность различий между 1 и 2 триместром; p₁₋₃ — достоверность различий между 1 и 3 триместром; p₂₋₃ — достоверность различий между 2 и 3 триместром; *** — уровень достоверности различий по отношению к контрольной групп.

Note: P₁₋₂ — reliability of differences between the 1st and 2nd trimester; P₁₋₃ — reliability of differences between the 1st and the 3rd trimester; P₂₋₃ — reliability of differences between the 2nd and 3rd trimester; *** — the level of reliability of differences compared with the control groups.

Для оценки индивидуальных изменений иммунных показателей и формирования информационного образа неосложненной беременности использовали метод дискриминантного анализа. Для обоснования интегрального критерия анализировали только статистически отличные показатели по сравнению с донорами в каждом триместре (табл. 3). В первом триместре совокупность признаков составили показатели: функциональная активность нейтрофилов в стимулированном НСТ-тесте, численность лейкоцитов и CD8⁺, CD19⁺-лимфоцитов, лейкоцитов. Во втором триместре — количество лейкоцитов, результаты НСТ-теста и численность CD19⁺. В третьем триместре — численность CD3⁺ и CD19⁺-клеток, относительное число лимфоцитов, результаты НСТ-теста. С развитием беременности рейтинг информативности разных иммунологических признаков менялся. Так, если в первом триместре преобладала информативность метаболической активности нейтрофилов по данным стимулированного НСТ-теста, то во втором — этот показатель несколько уступал информативности общему числу лейкоцитов, но не выходил за рамки 1-ой степени в рейтинге. Вторая позиция в течение первых двух триместров принадлежала численности популяции CD19⁺-лимфоцитов. А уже в третьем три-

местре эти клетки занимали лишь третью позицию. В завершающий период беременности первенство переходило системе клеточного иммунитета — численности популяции CD3⁺. Второе место занимало относительное число лимфоцитов, что, вероятно, отражает значимость перераспределения клеток из кровотока в область фетоплацентарного барьера. Результаты стимулированного НСТ-теста разделили третью строчку в рейтинге с численностью CD19⁺-клеток.

В динамике неосложненной беременности происходит изменение значимости отдельных иммунологических показателей, определяемое по смене информационного лидера и качественного состава совокупностей, с преобладанием численности CD3⁺-популяции в 3-ем триместре. Изменение информативности показателей лейко- и лимфоцитарного пула в течение беременности, смена информационного лидера, постепенная поляризация иммунного ответа к третьему триместру с преобладанием клеток Т-звена иммунитета, снижением количества В-лимфоцитов отражают динамический характер равновесия, свойственный как для самого понятия «гомеостаз», так и для принципа «переменяющейся активности» функционирования различных компартов иммунной системы с усилением функции одних структур и снижением нагрузки на другие звенья.

Таблица 3
Характеристика совокупностей признаков
в динамике неосложненной беременности

Table 3
The characteristic of sets of signs in dynamics of
uncomplicated pregnancy

Показатели/ Indexes	Коэффициент относительной информативности/ Coefficient of the relative informational content	Степень информативности признака/ Degree of informational content of a sign	Коэффициент разделения признаков / Separation factor of signs	Уровень значимости различий Группы признаков/ Level of a significance of distinctions
1 триместр/1 trimester				
НСТ стим/ NST sty., %	0,86	1	0,80	<0,001
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,60	2		
Лейкоциты/ Leukocytes, 10 ⁹ /л	0,43	3		
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,32	-		
2 триместр/2 trimester				
Лейкоциты/ Leukocytes, 10 ⁹ /л	0,89	1	0,76	<0,001
НСТ стим. NST sty., %	0,82	1		
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,74	2		
3 триместр/3 trimester				
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,96	1	0,96	<0,001
Лимфоциты/ Lymphocytes, %	0,77	2		
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,48	3		
НСТ стим./ NST sty., %	0,48	3		

Для оценки состояния иммунного гомеостаза представляло интерес количество клеток, экспрессиру-

ющих маркеры активации и адгезии. В первом триместре численность популяций с активационными маркерами: CD25⁺, CD95⁺, CD19⁺CD23⁺, CD45RO⁺, CD45RA⁺, оставалась без изменения. Относительное содержание лимфоцитов HLA-DR⁺-фенотипа достоверно уменьшалось в первом триместре, что позволяет предполагать адгезию активных клеток и аккумуляцию их на уровне фетоплацентарного барьера. Действительно, изменение количества HLA-DR⁺-пула сопровождалось параллельным ростом количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии: CD11b⁺ и CD11c⁺. Во втором и, особенно, в третьем триместре уменьшалось число CD45RO⁺-клеток. Достоверное истощение пула «клеток памяти» не сопровождалось существенными колебаниями количества клеток «наивного фенотипа». В соответствии с тенденцией изменения численности CD45RO⁺-лимфоцитов находились данные о сопряженном уменьшении числа клеток с мембранными маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺), поздней фазы активации (HLA-DR⁺) и адгезии (CD11b⁺, CD11c⁺). Коэффициенты корреляции в парах составили от +0,63 до +0,92 при p<0,05-0,001.

Выводы

1. Периферическое звено эритрона при неосложненной беременности характеризуется развитием физиологической гемодилюции в третьем триместре.

2. Состояние иммунного гомеостаза и контроль поступления плодовых антигенов при неосложненной беременности обеспечивается усилением функции врожденного компартмента иммунитета, IL-2-зависимой девиацией приобретенного иммунного ответа, балансом процессов позитивной и негативной активации лимфоцитов, реализацией «принципа перебегающей активности».

ЛИТЕРАТУРА

1. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Полежаева Т.В., Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О.Н., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Попова В.С. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений // Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. №4. С. 75-86.
2. Черешнев В.А., Южков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология.-Екатеринбург, 2002. -258 с.
3. Fuyiwara H., Araki Y., Imakowa K., Saito S. Dual Positive Regulation of Embryo Implantation by Endocrine and Immune Systems Step-by-Step Maternal Recognition of Developing Embryo//Am J Reprod Immunol. 2016; V75 (3). P. 281-289.

REFERENCES

1. Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Polezhayeva T.V., Zaytseva O.O., Khudyakov A.N., Solomina O.N., Hlybova S.B., Dmitriyeva S.L., Popova V.S. Rol' nejtrofilov pri fiziologicheskom techenii beremennosti, rodov i rjade akusherskih oslozhnenij [The role of neutrophils in physiological pregnancy and labor and some obstetric complications]. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki — Journal of Ural Medical Academic Science. 2015, No. 4, pp. 75-78 [In Russ.].
2. Chereshev V.A., Yuzhkov B. G., Klimin V. G., Lebedeva E.V. Immunofiziologiya – Immunofiziologia, Yekaterinburg, 2002. 258 p. [In Russ.].
3. Fuyiwara H., Araki Y., Imakowa K., Saito S. Dual Positive Regulation of Embryo Implantation by Endocrine and Immune Systems Step-by-Step Maternal Recognition of Developing Embryo, Am J Reprod Immunol. 2016; Vol. 75 (3). pp. 281-289.

Авторы

Севостьянова Ольга Юрьевна
Управление здравоохранения Администрации города
Екатеринбурга
главный специалист акушер-гинеколог, д.м.н.
Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Тургенева, 19
sou@e-zdrav.ru

Анисимов Константин Юрьевич
Уральский государственный медицинский универси-
тет
ассистент кафедры акушерства и гинекологии
Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3
kuanisimov@mail.ru

Севостьянова Наталья Евгеньевна
5-ый Военный Клинический Госпиталь Внутренних Во-
йск МВД России,
г. Екатеринбург
старший врач-гинеколог
Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Соболева, 10
syava1981@yandex.ru

Authors

Sevostyanova Olga Yu.
Management of health care of the City administration of
Yekaterinburg
chief specialist obstetrician-gynecologist, MD.
Russian Federation, Yekaterinburg, Turgenev str., 19
sou@e-zdrav.ru

Anisimov Konstantin Yu.
Ural State Medical University
assistant to department of obstetrics and gynecology
Russian Federation, Yekaterinburg, Repin str., 3
kuanisimov@mail.ru

Sevostyanova Natalya E.
5th Military Clinical Hospital of Internal Troops of the
Ministry of Internal Affairs of Russia
senior gynecologist
Russian Federation, Yekaterinburg. Sobolev str., 10
syava1981@yandex.ru

Контактная информация автора, ответственного за
переписку:

Анисимов Константин Юрьевич
kuanisimov@mail.ru

Contact information of the author responsible for
correspondence:

Anisimov Konstantin
kuanisimov@mail.ru

Дата поступления — 29.06.16

Received — 29.06.2016

Образец цитирования:

Севостьянова О.Ю., Анисимов К.Ю., Севостьянова Н.Е.
Характеристика гемограммы и иммунного гомеоста-
за периферической крови при неосложненной бере-
менности. Вестник уральской медицинской академи-
ческой науки. 2016, №3, с. 47–54, DOI: 10.22138/2500-
0918-2016-15-3-47-54

For citation:

Sevostyanova O.Yu., Anisimov K.Yu., Sevostyanova N.E.
Harakteristika gemogrammy i immunnogo gomeostaza
perifericheskoy krovi pri neoslozhnennoj beremennosti
[The characteristic of the haemogram and immune
homeostasis of the peripheric blood at uncomplicated
pregnancy]. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. – Journal of
Ural Medical Academic Science. 2016, no. 3, pp. 47–54.
DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-47-54 [In Russ.]