

Е.А. Левкова

ПРЕДИКТОРЫ РАННЕГО ПРОГНОЗА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
г. Москва, Российская Федерация

Резюме. В данной работе рассмотрены иммуно-гормональные показатели как основные предикторы неосложненного и патологического течения беременности. Определение иммунотипа на ранних сроках гестации может выступать в роли предиктора дальнейшего развития беременности и осуществления комплексной профилактики невынашивания и гестозов в оценке индивидуальных характеристик пациента. **Цель исследования.** Обосновать выделение основных предикторов раннего прогноза осложненного течения беременности для доклинической коррекции нарушений её течения. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 157 беременных женщин с учетом триместров беременности. На основании особенностей течения гестационного процесса были сформированы клинические группы. Параметры клеточного звена иммунной системы оценивались с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции на стекле с использованием моноклональных антител отечественного производителя. Гуморальные показатели определялись турбодиметрическим методом, а циркулирующие иммунные комплексы – в реакциях с полиэтиленгликолем. Функциональные характеристики клеток оценивались в реакции торможения миграции лимфоцитов с фитогемагглютинином и плацентарным антигеном, полученным из материнской и детской частей плаценты. Концентрацию типоспецифических иммуноглобулинов G, коэффициента позитивности к грибковой инфекции, а также уровни отдельных гормонов и антиспермальных антител определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты** исследования продемонстрировали, что угроза прерывания беременности и гестоз связаны с иммунологическим дисбалансом у женщин на ранних сроках гестации. **Вывод.** Анализ иммунологических показателей в первом триместре дал возможность определить иммунотип, характерный для различных нарушений в течении беременности.

Ключевые слова: беременность, гестоз, иммунитет, гормональный статус

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Левкова Елена Анатольевна

elenaalevkova@gmail.com

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Левкова Е.А. Предикторы раннего прогноза осложненного течения беременности. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 3, с. 218–222, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-3-218-222

Введение

Эмбрион и плод человека получают половину своей генетической информации от отца, что делает эту часть генетического материала чуждой для организма матери. Остальная половина генов совпадает с генами матери. В этом смысле плод можно рассматривать как генетически «полусовместимый трансплантат» для беременной женщины [1].

Во время беременности между организмом матери и плодом возникают сложные иммунологические взаимодействия, основанные на принципах взаимосвязи. Эти взаимодействия способствуют правильному и гармоничному развитию плода, предотвращая его отторжение как аллотрансплантата [2].

Антигенная активность плода формируется постепенно [2, 3]. На ранних стадиях иммунным барьером является блестящая оболочка, которая образует защитный слой вокруг яйцеклетки и сохраняется

от момента оплодотворения до стадии имплантации. Эта оболочка непроницаема для иммунных клеток, благодаря чему антитела матери не могут проникнуть в оплодотворенную яйцеклетку и эмбрион на ранних этапах развития. В дальнейшем иммунная защита эмбриона и плода обеспечивается другими сложными механизмами, связанными с изменениями в материнском организме и плаценте [4, 5].

Ключевым аспектом защиты плода является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода, происходящим от отца. Это явление обусловлено различными механизмами. Известно, что взаимодействия между антигенами и антителами регулируются как гуморальными, так и клеточными механизмами. При нормальном течении беременности уровень гуморального звена иммунной системы, определяемый по концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G в крови, остается относительно стабильным, за исключением снижения уровня иммуноглобулина G в конце беременности из-за его передачи через плаценту к плоду. Система комплемента, важная часть иммунной системы, также не претерпевает значительных изменений в период беременности. Таким образом, организм беременной женщины адекватно реагирует на антигенную стимуляцию со стороны плода и вырабатывает антитела, связывающие антигены отцовского происхождения [5, 6].

Формирование иммунного ответа на аллоантигены и другие факторы в различные периоды беременности может привести к различным осложнениям, таким как спонтанные выкидыши, тяжелый гестоз, задержка внутриутробного развития плода и преждевременные роды. В связи с этим, изучение комплекса параметров иммунного гомеостаза у беременных, включая гормональные, инфекционные и аутоиммунные компоненты, представляется особенно актуальным. Эти характеристики могут стать потенциальными диагностическими маркерами для прогнозирования осложнений беременности. Особенно важно исследовать иммуно-гормональный гомеостаз на ранних стадиях гестации, в первом триместре, когда происходят ключевые процессы эмбриогенеза и формируются основы дальнейшего физиологического или осложненного течения беременности.

Цель исследования: научное обоснование иммуно-гормональных критериев раннего прогноза гестационных осложнений для проведения доклинической диагностики нарушений течения беременности.

Материал и методы

В проведенном исследовании было обследовано 157 женщин на стадии первого триместра беременности с последующим медицинским наблюдением до родоразрешения. В дальнейшем, учитывая особенности гестационного процесса, были сформированы клинические группы. Патология беременности включала угрозу прерывания ($n=48$) и гестоз ($n=37$). Контрольная группа из 24 женщин с физиологическим течением беременности была использована для сравнения с клинико-лабораторными показателями беременных основных групп. Параметры клеточного звена иммунитета определялись методом непрямой иммунофлюоресценции на стекле с использованием отечественных моноклональных антител, гуморального звена – турбодиметрическим методом, а циркулирующих иммунных комплексов – в реакции агглютинации с полиэтиленгликолем. Функциональные параметры оценивались по реакции торможения миграции лимфоцитов с фитогемагглютинином (РТМЛ с ФГА) и плацентарным антигеном, полученным из материнской и детской частей плаценты. Концентрацию типоспецифических иммуноглобулинов G, коэффициент позитивности к антигенам грибов, уровень отдельных гормонов и антиспермальных антител определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты и обсуждение

В группе беременных с риском прерывания были обнаружены изменения, характерные для аутоиммунных процессов. В частности, наблюдалось увеличение хелперного потенциала: доля Т-хелперов-индукторов ($CD4^+$) достигала 36,4 % ($p<0,05$). В то же время количество Т-супрессоров/цитотоксических клеток ($CD8^+$) имело тенденцию к снижению и составило $13,95\pm 0,87\%$. Эти субпопуляционные изменения привели к увеличению иммуно-регуляторного индекса (ИРИ), который составил $2,61\pm 0,24$ единиц ($p<0,05$). При этом акушерском осложнении наблюдалось увеличение активационных маркеров $CD25^+$, концентрация которых составила $19,64\pm 2,09\%$ ($p<0,05$). Доля клеток с цитолитиче-

ской активностью (CD16⁺) была максимальной и составила 22,9±2,17%, что в 12,6 раз превышало аналогичный показатель контрольной группы (p<0,05). Количество В-лимфоцитов (CD22⁺) также имело тенденцию к увеличению. Кроме того, отмечалось повышение продукции иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Значимые изменения были зафиксированы в функциональных тестах (РТМЛ с ФГА), где значения достигали 26,40±3,7%, что указывало на высокую степень аутосенсibilизации при данном акушерском синдроме.

Иммунологические параметры у женщин, у которых впоследствии развился гестоз, характеризовались равномерным снижением как хелперного, так и супрессорного потенциала, в результате чего ИРИ составил 1,54±0,14 единиц. Доля CD25⁺ лимфоцитов составила 7,96±0,45% (p<0,05). Уровень клеток системы естественной цитотоксичности (CD16⁺) увеличился в 4,3 раза в сравнении с контрольной группой. Количество CD22⁺ клеток оставалось на верхней границе нормы. Уровень ЦИК имел тенденцию к снижению (в 1,27 раза), однако достоверных различий установлено не было. Существенно изменялась функциональная активность иммунокомпетентных клеток: значения РТМЛ с ФГА превышали 80%. Для подтверждения специфичности клеточной сенсibilизации были проведены оценки в РТМЛ с плацентарным гомогенизатом – материнской и плодовой частями плаценты. Только для группы с угрозой прерывания беременности было отмечено резкое увеличение процента клеточной сенсibilизации, достигающее 73,28% (p<0,05) с антигеном материнской части и 70,22% (p<0,05) с антигеном плодовой части плаценты. У женщин с развившимся впоследствии гестозом также наблюдалось увеличение клеточной сенсibilизации как к материнской, так и к плодовой частям плаценты, однако истинная сенсibilизация не была зафиксирована.

Изучение показателей клеточной сенсibilизации в РТМЛ с плацентарными антигенами у женщин с физиологическим течением беременности не выявило формирования сенсibilизации. Подтверждением формирования аутоиммунного компонента при угрозе прерывания беременности являлась концентрация антиспермальных антител (АСА). Несмотря 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. Содержание данного маркера аутоиммунитета возрастало при угрозе прерывания беременности, достигая 48,87%. Промежуточное положение занимала группа женщин с гестозом, минимальные цифры по значениям АСА зафиксированы у лиц с физиологическим течением беременности. Для определения степени иммуносупрессии проводилось исследование базальной инфекционной контаминации грибами, бактериальными и вирусными патогенами. Максимально выраженная контаминация зафиксирована в группе женщин, беременность которых осложнилась развитием гестоза. Промежуточные значения по частоте встречаемости инфекций зафиксированы в группе женщин с угрозой прерывания беременности. Минимальная контаминация – в группе женщин с физиологическим течением беременности. Тем не менее необходимо отметить, что процент встречаемости инфекций семейства герпес сохранялся высоким во всех группах. Полученные данные коррелировали со степенью иммунных нарушений у женщин с различными видами акушерской патологии.

С целью оценки влияния гормонального фона на иммунологические показатели в проведенном исследовании оценивался уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), альфа-фетопротеина и кортизола у беременных женщин. Максимальные гормональные изменения затрагивали только группу с угрозой прерывания беременности. При этом отличительной особенностью являлось значительное увеличение кортизола. Низкие значения этого гормона при гестозе ассоциировались с иммуносупрессорными изменениями. Уровень альфа-фетопротеина практически не различался в исследуемых группах и был минимальным при физиологическом течении беременности. Концентрация хорионического гонадотропина находилась в пределах нормы при физиологическом гестационном процессе, его уровень снижался у женщин с развившимся впоследствии гестозом и был максимально низким в группе лиц с угрозой прерывания беременности. Низкие значения ХГЧ отражали неблагоприятное течение беременности, сопряженное с угрозой прерывания беременности.

Заключение

Угроза прерывания беременности и гестоз связаны с иммунологическим дисбалансом у женщин на ранних сроках. Анализ иммунологических показателей в первом триместре позволил выявить иммунотип, присущий нарушениям при беременности. Физиологическая беременность отличается

низким уровнем базовой инфекционной контаминации, тогда как у женщин с угрозой прерывания наблюдается высокая частота оппортунистических инфекций. При гестозах отмечается наибольшая инфекционная нагрузка и преобладание грибковых инфекций, что указывает на некомпетентность Т-клеточного звена иммунной системы. Определение иммунотипа на ранних сроках может помочь прогнозировать течение беременности и организовать комплексную профилактику невынашивания и гестоза с учетом индивидуальных особенностей организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под редакцией Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2019; 1080.
2. Пешев Л.П., Ляличкина Н.А., Исламова М.Н., Власов И.С., Рязанова И.А., Аверкина С.В. Ранняя диагностика маточно-плацентарной недостаточности при артериальной гипертензии у беременных. Естественные и технические науки. 2012; 6:177-180.
3. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. Медицинский алфавит. 2020;(4):6-10. doi:10.33667/2078-5631-2020-4-6-10.
4. Динер Н.М., Узлова Т.В., Кирсанов М.С. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016; 3:5-13. doi:10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13
5. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Влияние активации иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства. Проблемы репродукции. 2013; (1):73-77.
6. Байматова З.К., Гулакова Д.М. Допплерометрия кровотока и перинатальные исходы при плацентарной недостаточности у женщин с привычным невынашиванием. Вестник Авиценны. 2009; 4:53-56. doi:10.25005/2074-0581-2009-11-4-53-56

Автор

Левкова Елена Анатольевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)

Д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии

Москва, Российская Федерация

elenaalevkova@gmail.com

E.A. Levkova

PREDICTORS OF EARLY PROGNOSIS OF COMPLICATED PREGNANCY

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
Moscow, Russian Federation

Abstract. This paper examines the main predictors – immune-hormonal parameters that allow predicting the course of pregnancy, both in normal conditions and in various pathological conditions. Determination of the immunotype in the early stages of gestation can act as a predictor of further pregnancy development and the implementation of comprehensive prevention of miscarriage and gestosis, taking into account the individual characteristics of patients. **The aim of the study.** To substantiate the selection of the main predictors of early prognosis of complicated pregnancy for preclinical correction of its course disorders. **Materials and methods.** The study involved 157 pregnant women by trimester of pregnancy. Taking into account the features of the gestational process, clinical groups were formed. Parameters of the cellular link of the immune system were assessed using the method of indirect immunofluorescence on glass using domestic monoclonal antibodies. Humoral parameters were determined by the turbidimetric method, and

circulating immune complexes in reactions with polyethylene glycol. The functional characteristics of the cells were assessed in the reaction of inhibition of lymphocyte migration with phytohemagglutinin and placental antigen obtained from the maternal and infant placenta. The concentration of type-specific immunoglobulin's G, the coefficient of positivity to fungi, as well as the levels of individual hormones and antisperm antibodies were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **The results of the study** demonstrated that the threat of termination of pregnancy and gestosis are associated with immunological imbalance in women in the early stages of gestation. **Conclusions.** Analysis of immunological parameters in the first trimester made it possible to determine the immunotype characteristic of various disorders during pregnancy.

Keywords: pregnancy, gestosis, immunity, hormonal status

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Levkova Elena Anatolyevna

elenaalevkova@gmail.com

Received: 01.09.2024

For citation: Levkova E.A. Predictors of early prognosis of complicated pregnancy. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 3, pp. 218–222. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-3-218-222 (In Russ)

REFERENCES

1. Midwifery: National leadership / Edited by G.M.Savelyeva, G.T.Sukhoi, V.N.Serov, V.E.Radzinsky. - 2nd ed., reprint. and additional - M.:GEOTAR-Media, 2019; 1080. (In Russ).
2. Peshev L.P., Lyalichkina H.A., Islamova M.N., Vlasov I.S., Ryazanova I.A., Averkina C.B. Early diagnosis of uteroplacental insufficiency in hypertension in pregnant women [Rannjaja diagnostika matochno-placentarnoj nedostatochnosti pri arterial'noj gipertenzii u beremennyh]. Natural and technical sciences=Estestvennyye i tehnicheckie nauki. 2012; 6:177-180. (In Russ).
3. Tapilskaya N.I., Melnikov K.N., Kuznetsova I.A., Glushakov R.I. Placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome: etiology, prevention, treatment [Placentarnaja nedostatochnost' i sindrom zaderzhki rosta ploda: jetiologija, profilaktika, lechenie]. Medical alphabet= Medicinskij alfavit. (In Russ). 2020;(4):6-10. doi:10.33667/2078-5631-2020-4-6-102020. №4.
4. Diner N.M., Uzlova T.V., Kirsanov M.S. Chronic placental insufficiency: issues of diagnosis and obstetric tactics [Hronicheskaja placentarnaja nedostatochnost': voprosy diagnostiki i akusherskoj taktiki]. Bulletin of the Ural medical academic science= Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2016; 3:5-13. (InRuss.). doi:10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13.
5. Yaglova N.V., Obernikhin S.S. The effect of activation of the maternal immune system in early pregnancy on postnatal morphogenesis of the organs of the immune system of offspring [Vlijanie aktivacii immunnoj sistemy materinskogo organizma v rannye sroki beremennosti na postnatal'nyj morfogenez organov immunnoj sistemy potomstva]. Reproduction problems=Problemy reprodukcii. 2013; (1):73-77. (In Russ).
6. Baymatova Z.K., Kulakova D.M. Dopplerometry of blood flow and perinatal outcomes in placental insufficiency in women with habitual miscarriage [Dopplerometrija krovotoka i perinatal'nye ishody pri placentarnoj nedostatochnosti u zhenshhin s privychnym nevnashivaniem]. Avicenna's Bulletin=Vestnik Avicenny. 2009; 4:53-56. (InRuss.). doi:10.25005/2074-0581-2009-11-4-53-56.

Author

Levkova Elena Anatolyevna

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

MD, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology

Moscow, Russian Federation

elenaalevkova@gmail.com