

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С НЕПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Вавилова Т.В., Костючек Д.Ф., Гайковая Л.Б.,
Рустанович Ю.Г., Боганькова Н.А.

Санкт-Петербургская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. В статье приводятся сведения об изменении иммунологических показателей у женщин с непрогрессирующей беременностью. Изучались показатели гуморального и клеточного иммунитета у женщин на сроках беременности 4-15 недель и у женщин с непрогрессирующей беременностью в такие же сроки.

Ключевые слова: непрогрессирующая беременность, иммунологический статус, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет.

Vavilova T.V., Kostiuchek D.F., Gaikovaia L.B., Rustanivichi I.G., Boganikova N.A.

CHANGES OF IMMUNE STATUS IN WOMEN WITH MISSED ABORTION

Abstract. The article presents data on some changes of immunological parameters in women with missed abortion. The indices of humoral and cellular immunity were studied in pregnant women at the terms of 4 to 15 weeks, as compared with a group of women with missed abortion within the same terms. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 1-2, pp 157-162)

Keywords: missed abortion, immunological status, humoral immunity, cellular immunity.

Введение

Проблема непрогрессирующей беременности актуальна в клиническом и социальном плане, так как приводит к высоким репродуктивным потерям. Ранние потери беременности до 12 нед составляют практически 85% всех потерь, и чем меньше срок беременности, тем чаще эмбрион вначале погибает, а затем появляются симптомы прерывания беременности [2, 12]. Среди различных форм невынашивания непрогрессирующая беременность занимает особое место. Это гибель эмбриона или плода на раннем сроке беременности с длительной задержкой его в полости матки [3, 4, 6, 8]. Чаще всего это происходит в первом триместре – до 12 недель, однако прекращение развития может случаться и на более поздних

сроках беременности. Не всегда удается установить причину прекращения дальнейшего развития беременности. Существует мнение, что необъяснимые формы замирания беременности могут быть обусловлены нарушениями в клеточном и гуморальном звене иммунитета [7, 15]. Иммунологические процессы в организме матери определяют имплантацию, степень инвазии трофобласта и как следствие – нормальное развитие беременности [9, 11, 13, 16, 17]. В то время как отсутствие прогрессирования беременности может быть вследствие нарушенной экспрессии иммунологических факторов во время беременности. Определяющим является равновесие между специфическими антителами и трофобластическими или эмбриональными аллоантигенами на поверхности клеток трофобласта приводящее к прекращению экспрессии антигенов, которые могут запустить процесс отторжения. Возможно, механизмы этой защиты зависят от образования блокирующих антител и/или Т-супрессоров, в противовес цитотоксическим антителам и Т-киллерам [18, 19]. Нарушение звеньев им-

Адрес для переписки:

Вавилова Татьяна Владимировна
Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47/45,
ком. 35.

Тел.: (953) 343-77-80.

E-mail: Karen83@yandex.ru

мунорегуляции на локальном уровне приводит к нарушению дифференцировки трофобласта, его инвазии, микротромбозам децидуальной ткани с развитием участков некроза и, как следствие – гибели эмбриона.

Цель исследования: анализ иммунологических показателей у пациенток с непрогрессирующей беременностью на сроках до 15 недель.

Материалы и методы

Было обследовано 20 пациенток, госпитализированных в 2010 году в гинекологическую клинику СПбГМА им. И.И. Мечникова с диагнозом непрогрессирующая беременность. Средний возраст их составил 29,6 лет \pm 1,0 год. По срокам беременности женщины распределились следующим образом: 4-8 недель – 13 пациенток, 9-15 недель – 7 пациенток. Всем пациенткам диагноз был поставлен по данным ультразвукового исследования. Расхождение между гестационным сроком беременности и сроком прекращения жизнедеятельности плода составляет 3,4 недель у женщин при сроках от 4 до 8 недель, и 1,8 недель при сроках от 9 до 15 недель.

Из анамнеза выяснено (табл. 1), что у 6 (30%) данная беременность была первой, у 1 (5%) имели место в анамнезе срочные роды, у 5 (25%) самопроизвольный выкидыш, у 2 (10%) непрогрессирующая беременность, у 6 (30%) в анамнезе был аборт. Из гинекологических заболеваний следует отметить миому матки у 1 пациентки (5%), воспалительные заболевания придатков матки у 5 (25%), эрозию шейки матки у 11 (55%). У 13 (65%) пациенток были различные инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) из них хламидиоз у 5 пациенток, уреоплазма у 4-х, трихомониаз у 1-ой, вирус папилломы человека у 1-ой, герпетическая инфекция у 2-х. У одной пациентки в анамнезе был сифилис. 14 пациенток (70%) имели сопутствующие соматические заболевания: чаще встречались патология мочевыделительной системы, заболевания желу-

дочно-кишечного тракта, патология органов дыхания. Большинство (15 из 20) пациенток курят (средний стаж 5,5 лет).

В качестве группы сравнения были обследованы 10 женщин с прогрессирующей беременностью тех же сроков, практически здоровые, без осложнений настоящей беременности.

Всем женщинам с непрогрессирующей беременностью было проведено опорожнение полости матки кюретажем с предварительным и последующим проведением антибактериальной терапии. Осложнений в послеоперационном периоде не было. Средняя кровопотеря составила $150,0 \pm 50,7$ мл.

Пациенткам при поступлении до опорожнения полости матки брали венозную кровь для определения следующих иммунологических показателей: циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), иммуноглобулин А (IgA), иммуноглобулин М (IgM), иммуноглобулин G (IgG), субпопуляции лимфоцитов и маркеры их активации (CD95, CD3/CD19, CD3/CD4, CD3/CD8, CD16/CD56, CD3/HLR/DR, Th/Tc, CD45/CD14, NK-клетки), НСТ-тест, фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), волчаночный антикоагулянт. Использовались стандартные методы, определения с помощью проточного цитометра (FC 500), коагулометра STA – compact (Roche), статистическая обработка данных проводилась в программе Excel, количественные показатели представлены в виде средних значений \pm среднее квадратическое отклонение.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования были выявлены изменения, как в клеточном звене иммунитета, так и гуморальном. При анализе показателей клеточного иммунитета (табл. 2) не обнаружено значительных изменений средних значений в популяциях В- и Т-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Однако следует отметить, что у некоторых пациенток были снижены

ТАБЛИЦА 1. АКУШЕРСКИЙ АНАМНЕЗ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЖЕНЩИН С НЕПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Акушерский анамнез	Гинекологические заболевания в анамнезе			
	Миома матки	Воспалительные заболевания	Эрозия шейки матки	Нет гинекологических заболеваний анамнезе
Неосложненный акушерский анамнез N = 13	нет	3	8	2
Осложненный акушерский анамнез N = 7	1	2	3	1

ТАБЛИЦА 2. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

Субпопуляции лимфоцитов, маркеры их активации	Исследуемая группа N = 20	Группа сравнения N = 10	P
LY:CD3 ⁺ CD19 ⁺ (%)	11,55±3,48	9,77±3,22	> 0,1
HEM:CD3 ⁺ CD19 ⁺	208,81±97,83	182,43±68,86	> 0,1
LY:CD3 ⁺ CD19 ⁻ (%)	72,52±5,43	76,31±3,7	< 0,05
HEM:CD3 ⁺ CD19 ⁻	1286,41±437,83	1420,03±272,17	> 0,1
LY:CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	45,86±7,75	48,22±6,53	> 0,1
HEM:CD3 ⁺ CD4 ⁺	791,2±221,19	907,68±260,49	> 0,1
LY:CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	23,93±5,56	25,78±6,35	> 0,1
HEM:CD3 ⁺ CD8 ⁺	446,14±248,46	472,91±133,73	> 0,1
LY:CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	12,94±7,58	10,6±3,57	> 0,1
HEM:CD16 ⁺ CD56 ⁺	252,44±163,68	195,1±64,22	> 0,1
LY:CD16 ⁺ CD56,3 ⁺ (%)	3,75±2,74	3,18±2,6	> 0,1
HEM-CD16 ⁺ CD56,3 ⁺	72,1±74,46	58,39±50,3	> 0,1
CD95 (%)	11,8±7,3	19,8±8,2	< 0,05
Th/Tc (%)	2,02±0,6	2±0,67	> 0,1
Tc+Bc+NKc (%)	98,24±1,19	96,7±1,71	< 0,01
Th+Tc (%)	69,8±6,4	73,97±3,78	< 0,05

показатели Т-клеточного иммунитета, что может свидетельствовать о наличии у них бактериальной или вирусной инфекции или о наличии состояний сопровождающихся приобретенным иммунодефицитом. У 52% женщин отмечается снижение клеток CD3⁺CD8⁺, что говорит о наличии инфекций передающихся половым путем при одновременном повышении цитокинов [5]. Несмотря на то, что средние показатели общего состояния иммунной системы в пределах референтных значений, у 17% отмечается повышение содержания CD16⁺CD56⁺CD3⁺ и CD16⁺CD56⁺ клеток в периферической крови. Децидуальные НК играют важную роль в развитии беременности первого триместра. Их увеличение может оказывать отрицательное действие на связь трофобласта и децидуальной оболочки. Увеличение содержания CD16⁺CD56⁺CD3⁺ и CD16⁺CD56⁺ клеток служит показателем привычного невынашивания беременности [1]. У 5,8% отмечалось понижение НК-клеток, что соответствует нормальному течению беременности.

Нами отмечено изменение фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 3). При этом снижение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа наблюдается у всех пациенток с наличием инфекционного воспаления и сопутствующей хронической патологией, а также хронической никотиновой интоксикацией в отличие от группы сравнения, тем самым подтверждается ауто-

иммунный процесс при наличии хронических воспалительных заболеваний в организме женщины. Также снижение фагоцитарной активности приводит к нарушению выведения иммунных комплексов из организма, что усугубляет иммунопатологическое состояние организма женщины с непрогрессирующей беременностью.

При определении количества НСТ-положительных нейтрофилов получили неоднозначные результаты ($p > 0,1$). Так, у 25% отмечается снижение показателя НСТ-теста, а у 65% отмечается повышение данного показателя. Важно отметить, что повышение значений НСТ-теста сопровождается наличием признаков воспаления в мазках на исследование биоценоза влагалища, и наличием ИППП в анамнезе, что косвенно может свидетельствовать о возможном наличии бактериального воспалительного агента в полости матки. При анализе группы сравнения показатели НСТ-теста увеличиваются при прогрессирующей беременности, но при внутриутробной гибели плода происходит их постепенное снижение. Следует отметить, что у женщин с наличием ИППП в анамнезе показатели спонтанного теста с НСТ выше, чем у пациенток без соответствующего анамнеза. Можно предположить, что при внутриутробной гибели плода показатели НСТ-теста начинают приближаться к референтным значениям, но наличие воспали-

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Показатели неспецифической резистентности и гуморального иммунитета	Исследуемая группа N = 20	Группа сравнения N = 10	P
НСТ-тест (%)	19,35±13,72	22,7±9,11	> 0,1
ФЧ (%)	53,89±15,16	65,4±17,36	> 0,05
ФИ (%)	3,45±1,56	6,23±2,29	< 0,01

тельной реакции в организме, и в частности в полости матки может замедлять этот процесс.

У 54% женщин отмечались изменения при исследовании маркера апоптоза. Так, в 45% отмечается повышение данного показателя и только у 9% отмечается снижение клеток CD95. При этом выявлено повышение клеток CD95 у женщин с расхождением срока гестации и прекращением жизнедеятельности плода на 4 недели и более, а при расхождении меньше четырех недель этот показатель находился в пределах референтных значений. При увеличении срока беременности количество клеток CD95 снижается, что может быть связано с усилением иммунносупрессии. По данным литературы известно, что клетки CD95 повышаются у женщин с наличием в анамнезе инфекций, передающихся половым путем. В отличие от группы сравнения у пациенток с непрогрессирующей беременностью достоверно снижаются показатели CD95. По-видимому, при наличии у женщин с непрогрессирующей беременностью инфекции или нарушения в геноме плода, трофобласт должен восприниматься, как чужеродная материя, что приводит к активации иммунного ответа, выработке В- и Т-лимфоцитов. По данным ряда авторов, по-

средством клеток CD95 индуцируется апоптоз в клетке – носителе, в данном случае это трофобласт, который инактивируется по мере элиминации чужеродного антигена из организма, т.е. происходит супрессия иммунного ответа [9, 11]. Можно полагать, что наличие микробного продукта инициирует, активацию макрофагов и нейтрофилов, продуцирующих выработку цитокинов и других биологически активных медиаторов. Это в свою очередь способствует возникновению доиммунного воспаления, и подготавливают возможность развития лимфоцитарного иммунного ответа. После активации иммунного ответа происходит активация молекул CD4, CD3 и CD8, которые проводят сигнал внутрь клетки при состоявшемся распознавании антигена, а затем они участвуют в деструкции клеток-мишеней [14]. Но у женщин с непрогрессирующей беременностью не происходит активации иммунного ответа на должном уровне, это видно по состоянию клеточного иммунитета, описанного ниже. Организм матери перестает воспринимать погибший плод как чужеродную ткань. Об этом можно судить по тому, что при увеличении расхождения срока гестации начинает происходить снижение активности клеток апоптоза, а патологическое

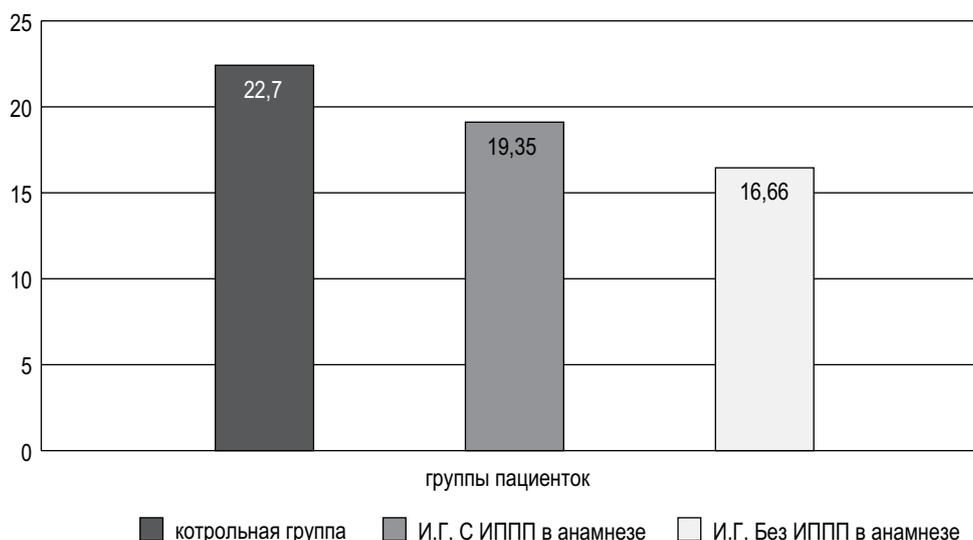


Рисунок 1. Изменение активности нейтрофилов

состояние усугубляется имеющейся, как правило, воспалительной реакцией в полости матки. С данным положением согласуются изменения показателей гуморального иммунитета. Однако определение концентрации основных классов иммуноглобулинов М, А и G в сыворотке крови показало, что средние значения их концентрации не превышают референтных значений. Но у женщин в группе с расхождением срока гестации от 1 до 4 недель отмечается увеличение IgM в 23% случаев, в то время, как в группе с расхождением срока гестации более 4 недель только у 14,2% женщин отмечалось повышение IgM, являющегося «ранним» антителом, что может свидетельствовать о сниженной эффективности нейтрализации вирусных антигенов во внеклеточной среде. Данная особенность может указывать на ослабление активности иммунной защиты у женщин с длительным нахождением нежизнеспособной ткани в организме.

Определение средномолекулярных иммунных комплексов (ЦИК), показало, повышение уровня у 45% женщин с непрогрессирующей беременностью, что может указывать на предрасположенность этих пациенток к развитию иммунопатологических реакций. В отличие от группы сравнения у женщин с непрогрессирующей беременностью имеется повышение ЦИК ($p < 0,01$), что указывает на то, что у данных женщин, имеются в анамнезе воспалительные реакции различного генеза. Нами была отмечена взаимосвязь между сроком беременности и расхождением срока гестации и прекращения жизнедеятельности плода. При этом с расхождением срока гестации от 1 до 4 недель ЦИК были повышены у 46,1% женщин, а при расхождении срока гестации более 4 недель повышение отмечалось в 72,8% случаев. Учитывая полученные данные, можно сделать заключение, что все женщины с непрогрессирующей беременностью исследуемой группы имеют в анамнезе соматическую патологию, гинекологические заболевания воспалительного характера, ИППП, курение как вредный фактор, что создает характерный иммунопатологический фон в организме, при этом иммунопатологическое состояние усугубляется по мере увеличения расхождения срока гестации и внутриутробной гибели плода.

1) Дисбаланс иммунной системы у женщин с непрогрессирующей беременностью приводит к неадекватному иммунному ответу, по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью.

2) об этом свидетельствует снижение показателей клеток CD95, увеличение содержания ЦИК.

Список литературы

1. Верясов В.Н., Кирюшенков П.А., Сошникова В.В. и др. Содержание натуральных киллерных клеток в эндометрии и периферической крови женщин с привычным невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 2. — 250 с.
2. Винницкий О.И. Ранняя диагностика неразвивающейся беременности, профилактика ее осложнений. Методические рекомендации. — Львов, 1987.
3. Зароченцева Н.В. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с невынашиванием беременности гормонального генеза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 49-52.
4. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В. Невынашивание беременности. — СПб., 1999. — 60 с.
5. Козлова С.Н., Колесникова Т.Н. и др. Иммунофенотипирование лимфоцитов и изучение цитокинов TNF α , IL-8, IFN α , IFN γ при фетоплацентарной недостаточности и инфекционной патологии у беременных // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 2. — 251 с.
6. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Учебное пособие / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова. — 2002.
7. Овсянникова Т.В., Сидорова И.С., Данилова О.С. Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 2.
8. Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Прекращение секреции фетального окситоцина как причинный фактор задержки погибшего плода в полости матки при неразвивающейся беременности. Тезисы докл. III межобл. научно-практ. конф. — Саратов, 1997. — С. 93.
9. Сельков С.А. Иммунологические аспекты невынашивания беременности; Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 42 с.
10. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акуш. и гинекол. — 2001. — № 1. — С. 19-23.
11. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности; Иммунология и иммунопатология системы мать—плод—новорожденный. — М., 2001. — 104 с.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
13. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 24-27.

-
14. Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины. Практическое руководство. – Донецк: АЛЬМАТЕО, 2001. – 608 с.
15. Хаитов Р.М. Иммунология. – М.: «ГЭО-ТАР-Медиа», 2006.
16. Щербаков А.Ю., Сумцов Д.Г., Щербаков В.Ю. Морфофункциональные особенности плаценты при невынашивании беременности различной этиологии // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 76-80.
17. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid and thrombosis syndromes. – Semim. Thromb. Hemost. – 1994. – Vol. 20, N 1. – P. 3-15.
18. Bonney R.C., Franks S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. Bailliere's Clin. Endocrinol. Med., 1990. – Vol. 4, N 2. – P. 207-231.
19. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within Th1/Th2/Th3 paradigm. Seminars in Immunology. – 2001. – Vol. 13, N 4. – P. 210-227.
- поступила в редакцию 26.07.2011*
отправлена на доработку 28.09.2011
принята к печати 04.10.2011