

Ранний гестоз: современное решение проблемы

В.И. Грищенко¹, И.А. Кудревич¹, С.Ю. Беляевская²

¹Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

²Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова

Проблема лечения раннего гестоза (РГ) в акушерской практике является весьма актуальной [6]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что поиск эффективных методов лечения РГ должен базироваться на возможности коррекции иммунного гомеостаза этих женщин [5-8]. Медикаментозная терапия, которой принадлежит основная роль в лечении беременных с РГ, способна оказывать неблагоприятное воздействие на организм внутриутробного плода. Терапевтическое влияние лекарственных препаратов, особенно выраженное на ранних сроках беременности, обуславливает необходимость ограниченного их применения [4].

Современные достижения в области криобиологии и криомедицины позволили создать криоконсервированный биопрепарат (фрагмент селезенки), который сохраняет витальные характеристики после деконсервирования, является природным “депо” биологически активных веществ. Препарат обладает иммуномодулирующим, специфическим и неспецифическим полифармакологическим действием [1, 3].

Использование селезенки в качестве биологического сорбента и иммуномодулятора представляется целесообразным [1-3]. Селезенка мощная естественная сорбирующая система организма, играющая важную роль в захвате и элиминации ксенобиотиков, в том числе и иммунных комплексов. Одним из наиболее ценных свойств селезенки является ее способность продуцировать иммуноглобулины (Ig), опсоины, другие биологически активные вещества, имеющие большое значение в обеспечении иммунного гомеостаза организма, стимулируя в первую очередь фагоцитарную и метаболическую активность лейкоцитов и макрофагов. Наличие в селезенке 25% всей лимфоидной ткани организма и 30 % всего ретикулоэндотелия, большого количества Т- и В-лимфоцитов, макрофагов указывает на то, что селезенка является высокоиммунокомпетентным орган [2].

Исходя из вышеизложенного и принимая во внимание роль и значение иммунных факторов в механизмах патогенеза при этой патологии, мы провели исследование параметров, которые

характеризуют состояние иммунной системы пациентов при стандартном и комплексном лечении, включающем традиционную и тканевую терапию – подсадку криоконсервированного биопрепарата фетальной селезенки (КФС).

Целью нашего исследования явилось изучение влияния подсадки криоконсервированного биопрепарата фетальной селезенки на клиническое проявление заболевания, состояние клеточного иммунитета и цитокинового профиля у беременных с ранним гестозом (рвота беременных).

Материалы и методы

Под наблюдением находились 105 женщин с одноплодной беременностью в сроках гестации от 5 до 14 недель в возрасте от 20 до 30 лет. *I группа* (контрольная) – 35 женщин с физиологическим течением беременности, которые наблюдались в женской консультации. Беременным этой группы, кроме поливитаминов “Прегнавит” по 1 капсуле 1 раз в день, лечения не проводили. Основу исследования составили 70 беременных со среднетяжелой и тяжелой степенью РГ, которые для контроля за эффективностью проводимой терапии, в зависимости от способа лечения, были разделены на две сопоставимые группы; *II группа* – 35 беременных с РГ, которым проводилась традиционная терапия раннего гестоза; *III группа* – 35 беременных с РГ, которым проводилась традиционная терапия РГ в сочетании с подсадкой биопрепарата КФС.

Для сравнения использовались нормативные показатели, полученные при исследовании у женщин с физиологическим течением беременности в аналогичные сроки (I группа).

Традиционное лечение беременных проводили по общепринятой методике: лечебно-охранительный режим, частое дробное питание, борьба с обезвоживанием и ацидозом, коррекция нейроэндокринных нарушений. Назначались противорвотные, антигистаминные, седативные препараты. Проводились дезинтоксикационная, десенсибилизирующая, метаболическая терапия, а также витаминотерапия.

Традиционная терапия включала инфузионно-капельную терапию один раз в сутки: 5% раствор глюкозы – 200,0 мл; физиологический раствор 0,9% – 200,0 мл; реосорбилакт – 200,0 мл; бромистый натрий 10% - 20,0 мл в/в капельно;

Адрес для корреспонденции: Грищенко В.И., Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38 (057) 373-41-43, факс: +38 (057) 373-30-84, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

церукал 2,0- 2 раза в день в/м; спленин 2,0 – 1 раз в день в/м, супрастин по 0,025 – 2 раза в день, экстракт валерианы – 3 раза в день по 2 таблетки, эссенциале – 3 раза в день по 2 капсулы, фолиевая кислота по 0,4 мг – 2 раза в день, прегнавит по 1 капсуле – раз в день.

Беременным III группы дополнительно проводили подсадку фрагмента криоконсервированной, функционально активной ткани фетальной селезенки. Подсадку производили в асептических условиях в верхне-наружный квадрант ягодицы, однократно [3].

Обследование беременных начинали с момента их поступления в стационар. Оно включало в себя следующие методы: общеклинические и иммунологические.

Программа иммунологических исследований включала изучение Т-системы иммунитета у беременных с РГ до начала лечения, на 7 и 14 день от начала терапии. Кровь для исследования брали из локтевой вены. Показатели клеточного иммунитета изучали в иммунофлюоресцентном тесте с использованием моноклональных антител МА ООО “Сорбент” (Россия). Определяли содержание клеток, которые несут дифференцировочные антигены лейкоцитов человека к кластерам дифференцировки лимфоцитов CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (Т-супрессоры), CD19⁺ (В-лимфоциты). Для анализа дисбаланса субпопуляций устанавливали иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который представляет собой отношение CD4⁺/CD8⁺. Функциональную активность Т-лимфоцитов определяли в реакции бластной трансформации (РБТЛ) с ФГА. Кроме того, определяли концентрации цитокинов ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови исследуемых беременных методом иммуноферментного анализа наборами фирмы “Протеиновый контур” (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов проводилась по методу Стьюдента-Фишера. Достоверными принимались показатели при $p < 0,05$.

Об эффективности проводимой терапии судили по улучшению общего состояния, нормализации суточного диуреза, времени прекращения тошнот и рвот, динамике лабораторных показателей и последующему течению беременности.

Результаты и обсуждение

Изучение показателей Т-системы иммунитета позволило выявить определенные изменения у беременных с РГ по сравнению с физиологически протекающей беременностью. У беременных с РГ выявлено достоверное увеличение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, популяции Т-клеток – CD3⁺, ослабление супрессорной

активности лимфоцитов, количественное перераспределение субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону хелперов, усиление их функциональной активности в реакции БТЛ, наблюдалось достоверное увеличение В-лимфоцитов. При оценке цитокинового профиля выявлены достоверное повышение концентрации провоспалительных и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов.

Результаты исследований показали, что у беременных III исследуемой группы уже через 7 дней от начала комплексной терапии с использованием биопрепарата КФС фактически все показатели достигли уровня физиологической беременности. Уровень CD3⁺-лимфоцитов у беременных III группы до лечения составил $52,6 \pm 1,6\%$, на 7-й день от начала лечения – $51,0 \pm 1,4\%$; на 14-й день – $49,9 \pm 1,1\%$. У беременных II группы CD3⁺ до лечения – $53,1 \pm 1,7\%$, на 7-й день от начала терапии этот показатель снизился, но не достоверно – $52,2 \pm 1,3\%$ и только на 14-й день лечения этот показатель достиг уровня физиологической беременности ($50,1 \pm 1,2\%$). У беременных контрольной группы CD3⁺ составил $49,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$).

В группах беременных с РГ до начала лечения уровень Т-хелперов был достоверно повышен ($p < 0,05$) по сравнению с этим уровнем беременных контрольной группы. А на 7-й день от начала лечения более выраженная положительная динамика наблюдалась в группе, где использовался биопрепарат КФС. Т-хелперы – CD4⁺ у беременных III группы достоверно снизились ($p < 0,05$) уже на 7-й день от начала лечения: до лечения – $31,9 \pm 1,8\%$, на 7-й день от начала терапии – $24,6 \pm 1,6\%$, на 14-й день – $22,4 \pm 1,4\%$. У беременных II группы CD4⁺ на 7-й день терапии снизились недостоверно: до лечения – $32,3 \pm 2,8\%$, на 7-й день – $29,1 \pm 2,1\%$, на 14-й день уровень CD4⁺ снизился достоверно до $25,2 \pm 1,4\%$ и уже достоверно не отличался от показателей контрольной группы CD4⁺ ($22,5 \pm 1,6\%$).

У беременных III группы достоверная ($p < 0,05$) нормализация Т-супрессоров-CD8⁺ произошла уже на 7-й день от начала терапии $27,5 \pm 1,5\%$, до лечения $21,0 \pm 1,3\%$. У беременных II группы уровень CD8⁺ до лечения составил $20,1 \pm 1,3\%$, на 7-й день от начала терапии он повысился, но недостоверно ($22,9 \pm 1,6\%$), на 14-й день этот показатель составил $24,9 \pm 1,4\%$ и уже достоверно не отличался от показателя в контрольной группе ($27,3 \pm 1,5\%$). Разнонаправленное перераспределение содержания Т-хелперов и Т-супрессоров сопровождалось возвращением к норме ИРИ. У беременных III группы достоверное ($p < 0,05$) снижение ИРИ произошло уже на 7-й день от начала терапии, до их лечения ИРИ – $1,57 \pm 0,4$; на

7-й день от начала лечения – $0,95 \pm 0,08$; на 14-й день – $0,81 \pm 0,07$. У беременных II группы до их лечения ИРИ – $1,6 \pm 0,4$; на 7-й день от начала лечения этот показатель снизился недостоверно – $1,27 \pm 0,2$; на 14-й день – $1,01 \pm 0,15$; в контрольной группе ИРИ – $0,82 \pm 0,07$.

В общем пуле лимфоцитов достоверно уменьшился ($p < 0,05$) процент В-лимфоцитов CD19⁺, достигая физиологического уровня уже к 7 дню от начала комплексной терапии с использованием биопрепарата КФС. У беременных III группы CD19⁺ до лечения – $20,1 \pm 1,9\%$, на 7-й день от начала терапии – $13,8 \pm 1,2\%$, на 14-й день – $12,1 \pm 1,1\%$. У беременных II исследуемой группы уровень CD19⁺ на 7-й день лечения снизился недостоверно: до лечения $18,6 \pm 1,4\%$, на 7-й день от начала терапии – $17,0 \pm 1,3\%$, на 14-й день уровень CD19⁺ составил $15,8 \pm 1,2\%$ и еще достоверно отличался от показателя контрольной группы – $12,6 \pm 1,1\%$.

Особенно важным явилось изменение содержания натуральных киллеров – CD16⁺. До лечения, как собственно и после традиционной терапии, показатели уровня CD16⁺ в периферической крови существенно не изменялись и так и не достигли показателей физиологической беременности. До лечения CD16⁺ у беременных II группы – $19,3 \pm 1,4\%$, на 7-й день – $17,4 \pm 1,6\%$, на 14-й день после начала традиционной терапии – $15,1 \pm 1,8\%$. Однако после применения биопрепарата КФС концентрация CD16⁺ достоверно снизилась и почти достигла нормы уже к 7 дню от начала терапии $11,9 \pm 1,5\%$, до лечения этот показатель составил $18,9 \pm 1,5\%$, на 14-й день – $10,4 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). При физиологическом течении беременности – $10,1 \pm 1,6\%$.

Анализ положительных изменений количественных показателей клеточного иммунитета после комплексной терапии с применением биопрепарата КФС в значительной мере был коррелирован с

изменением функциональной активности клеток, входящих в эту группу иммунокомпетентных клеток.

Применение биопрепарата КФС в комплексном лечении беременных с РГ более эффективно по сравнению с традиционной терапией в плане восстановления функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на ФГА: индекс стимуляции РБТЛ на ФГА достиг уровня физиологической беременности у женщин III группы уже к 7 дню от начала лечения $23,1 \pm 1,3$. У беременных II группы только на 14-й день от начала терапии $23,5 \pm 2,2$. В контрольной группе этот показатель составил $22,6 \pm 1,2$.

Таким образом, подсадка биопрепарата КФС нормализует показатели клеточного звена иммунитета уже к 7 дню лечения, тогда как традиционные методы терапии только к 14 дню. Такую же закономерность мы наблюдали при изучении цитокиновой активности иммунокомпетентных клеток у беременных с РГ после подсадки КФС (таблица).

При оценке цитокинового профиля у беременных с РГ выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации провоспалительных и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов. Изучая цитокинпродуцирующую способность иммунокомпетентных клеток у беременных с РГ после применения традиционной терапии (II группа беременных), было установлено, что к 7 дню от начала лечения количество всех цитокинов не достигло показателей физиологической беременности и достоверно от них отличалось. А к 14 дню почти нормализовались ИЛ-10 – $73,2 \pm 7,1$ пкг/мл, у беременных контрольной группы этот показатель составил $76,2 \pm 6,7$ пкг/мл. ИЛ-2 у беременных II группы на 14-й день от начала терапии составил $25,8 \pm 2,4$ пкг/мл и достоверно не отличался от показателя контрольной группы ИЛ-2 – $23,9 \pm 1,7$ пкг/мл. ФНО- α у беременных II группы до лечения был

достоверно ($p < 0,05$) повышен и составил $26,1 \pm 2,1$ пкг/мл, на 7-й и 14-й день от начала терапии этот показатель еще достоверно отличался от показателя контрольной группы. У беременных, которые получали комплексное лечение с использованием биопрепарата КФС (III группа), нормализация этих пока-

Содержание цитокинов в сыворотке крови беременных (n=35)

Цитокины, пкг/мл	I группа	До лечения (беременные с РГ)		7-й день после начала лечения		14-й день после начала лечения	
		II группа	III группа	II группа	III группа	II группа	III группа
ИЛ-2	$23,1 \pm 1,7$	$51,2 \pm 4,2^1$	$50,9 \pm 4,1^1$	$35,3 \pm 3,5^{1,2}$	$25,3 \pm 2,1^2$	$25,8 \pm 2,4^2$	$22,9 \pm 2,0^2$
ИЛ-10	$76,2 \pm 6,7$	$49,7 \pm 3,7^1$	$50,8 \pm 3,9^1$	$61,4 \pm 5,8^{1,2}$	$75,2 \pm 6,8^2$	$73,2 \pm 7,1^2$	$76,4 \pm 6,5^2$
ФНО- α	$5,9 \pm 0,5$	$26,1 \pm 2,1^1$	$26,9 \pm 2,1^1$	$15,4 \pm 1,5^{1,2}$	$7,1 \pm 0,7^2$	$7,2 \pm 0,7^{1,2}$	$6,4 \pm 0,6^2$

Примечание: ¹ – достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы; ² – достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения в одной группе.

зателей произошла уже на 7-й день от начала лечения и достоверно не отличалась от показателей контрольной группы. Эти данные представлены в таблице. Таким образом, комплексное лечение, включающее подсадку биопрепарата КФС, оказывает не только иммуномодулирующее влияние на клеточный иммунитет, но и подавляет чрезмерную продукцию таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-2 и ФНО- α . Причем при таком способе лечения эффект наблюдается уже на 7-й день. Уровень ИЛ-10, противовоспалительная активность которого продуцируется Т-хелперами второго типа, моноцитами и макрофагами, нормализовался также к 7 дню после подсадки биопрепарата КФС и достиг концентрации физиологической беременности. Поскольку этот цитокин известен как медиатор с выраженным иммуносупрессорным эффектом, проявляет способность снижать продукцию провоспалительных цитокинов, может регулировать функции макрофагов и гуморальный иммунитет, то восстановление уровня его активности, коррелирующее с нормализацией функций иммунокомпетентных клеток, можно считать положительным прогнозом для физиологического течения беременности. Кроме того, у беременных III исследуемой группы отмечалось более быстрое, нежели во II группе, клиническое улучшение течения беременности. В этой группе беременных значительно раньше наступал более выраженный положительный клинический эффект, который заключался в значительном уменьшении и прекращении жалоб, улучшении общего самочувствия беременных. Применение биопрепарата КФС в комплексной терапии беременных с РГ уже в ближайшие сроки способствовало нормализации имевшихся нарушений, что позволило значительно уменьшить или полностью отказаться от больших количеств растворов при инфузионно-капельной терапии для коррекции вышеуказанных нарушений и сократить время пребывания беременных в стационаре на 5-6 койко-дней.

Таким образом, исследование данных иммунологического статуса у беременных с РГ, при лечении которых применяли разные способы, показало, что использование биопрепарата КФС в комплексе с традиционной терапией оказывает более выраженный иммуномодулирующий эффект, чем только традиционная терапия. Применение биопрепарата КФС оказывает более активное Т-супрессорное воздействие, являющееся регулятором антителообразования и других иммунных процессов, участвующих в формировании иммунологической толерантности, нормализует уровень цитокинового каскада уже на 7 день лечения по сравнению с традиционной терапией. При сравни-

тельном анализе эффективности проводимой терапии в группах беременных с РГ выявлены преимущества комплексного лечения РГ с использованием подсадки КФС по сравнению с традиционной терапией. Влияние традиционной терапии на изменение почти всех показателей иммунного статуса у беременных с РГ является эффективным к 14 дню лечения. Поскольку многие показатели иммунокомпетентных клеток у беременных с РГ так и не достигли уровня физиологической беременности, то это может быть одним из моментов, способствующих проявлению рецидива заболевания и необходимости проведения повторных курсов терапии, а также осложненному течению беременности и родов. Очевидно, что традиционная терапия не является оптимальной в коррекции состояния иммунного статуса беременных с РГ, что фактически подтверждается результатами клинического наблюдения.

На основании вышеизложенного можно предположить, что иммуномодулирующее действие антигенов селезенки выражается в адекватном изменении функционального состояния клеток Т-системы иммунитета. На фоне нарушенных функций иммунной системы беременных с РГ использование биопрепарата КФС характеризуется восстановлением баланса субпопуляций и функциональной активности Т-лимфоцитов. При этом значение сниженных показателей увеличивается, а гиперактивные процессы отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов могут нормализоваться. В целом, обобщая полученные нами результаты о состоянии иммунного статуса у беременных с РГ после соответствующей терапии, можно утверждать, что применение подсадки КФС в комплексе с традиционной терапией является эффективным и наиболее оптимальным методом лечения данной патологии.

Выводы

1. В схему обследования беременных с РГ рекомендуется включать определение показателей иммунологического статуса и цитокинового профиля.

2. РГ беременных приводит к выраженным нарушениям в клеточном звене иммунитета, повышению концентрации провоспалительных и снижению противовоспалительных цитокинов, что требует проведения иммунокорректирующей терапии.

3. Исследования показателей иммунологического статуса у беременных с РГ показали, что использование биопрепарата КФС в комплексе с традиционной терапией оказывает более выраженный иммуномодулирующий эффект, чем

только традиционная терапия. Применение биопрепарата КФС оказывает более активное Т-супрессорное воздействие, нормализует уровень цитокинового каскада уже на 7-й день лечения.

4. Комплексное лечение с применением биопрепарата КФС ускорило и усилило положительный эффект терапии; позволило значительно снизить объем лекарственной терапии и сократить время пребывания беременных в стационаре на 5-6 койко-дней.

5. Полученные данные позволяют считать целесообразным и перспективным включение биопрепарата КФС в комплексное лечение беременных с РГ.

Литература

1. Береснев А.В., Грищенко В.И., Великогоцкий А.Н. и др. Способ получения и методика применения перфузата криоконсервированных фрагментов селезенки с целью детоксикации и иммунокоррекции: Методические рекомендации.– Харьков.– 1994.– 14 с.
2. Бызов В.В., Сандомирский Б.П. Возможности использования ксеноселезенки в клинической практике // Международный медицинский журнал.– 2004.– №1.– С. 107-110.
3. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Юрченко Т.М. та ін. Заготівля, кріоконсервування тканини фетальної вилочкової залози і селезінки та їх клінічне застосування // Методичні рекомендації.– Харків, 1999.– 18 с.
4. Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод.– М.: Медицина, 1990.– 271 с.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа.– Москва: РГМУ, 2001.– 158 с.
6. Кустаров В.Н., Линде В.А. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение.– СПб.: Гиппократ, 2000.– 160 с.
7. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система реализации защитных реакций организма // Цитокины и воспаление.– 2002.– №6.– С. 1-6.
8. Norwitz E.R., Schust D.J., Fisher S.J. Implantation and the survival of early pregnancy // N. Engl. J. Med., 2001.– Vol.345.– P. 1400-1408.