

УДК 618.3-099+616-07:57.083.3:612.017.1

© И. И. Иванов, Е. Н. Прочан, 2010.

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

И. И. Иванов, Е. Н. Прочан

Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав.кафедрой – профессор И.И. Иванов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

EFFICIENCY OF PREGNANT PREECLAMPSIA TREATMENT DEPENDS ON CIRCULATORY IMMUNE COMPLEXES LEVEL

I. I. Ivanov, E. N. Prochan

SUMMARY

Quantitative maintenance of circulatory immune complexes (CIC) was studied in the blood of women with physiological pregnancy and in pregnant with different degree of preeclampsia before and after treatment in order to Ministry of Health of Ukraine. It was estimated that an increasing of preeclampsia degree depends on level of CIC. After treatment the level of CIC did not decrease, and exceeded initial values. The obtained results confirm an absence of influence of the conducted therapy on preeclampsia treatment related to the damaging action of CIC, which clinically at some patients did not cause improvement.

ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

І. І. Іванов, О. М. Прочан

РЕЗЮМЕ

Вивчений кількісний вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові жінок з фізіологічним перебігом вагітності та у вагітних з пreeклямпсією різного ступеня тяжкості до та після лікування згідно наказам МОЗ України, що діють. Встановлено, що при наростанні ступеня тяжкості пreeклямпсії відзначається прямо пропорційне підвищення рівня ЦІК. Після лікування кількість ЦІК не знижувалася, а, навпаки, перевищувала початкові значення. Отримані результати свідчать про відсутність впливу терапії, що проводилася, на патогенетичну ланку пreeклямпсії вагітних, пов'язану з ушкоджувальною дією ЦІК, що клінічно у деяких пацієнток виявлялося прогресуванням патологічного процесу.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, диагностика, иммунология, циркулирующие иммунные комплексы.

Среди доминирующих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности до настоящего времени одно из ведущих мест занимает преэклампсия беременных.

Существует более 30 аргументированных этиопатогенетических суждений о возникновении преэклампсии, однако, к сожалению, ни одно из них не объясняет однозначно и в полной мере многообразие происходящих при данном осложнении беременности морфофункциональных изменений и клинических манифестаций [3]. Иными словами, единой теории, объясняющей этиологию и патогенез преэклампсии, нет [4, 9].

В настоящее время существует множество научных работ, доказывающих, что одной из причин раз-

вития преэклампсии является образование антител иммунокомпетентными клетками матери в ответ на проникнувшие в материнский кровоток через маточно-плацентарный барьер антигены плода. В результате происходит формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Циркуляция их в крови и отложение в тканях приводит к запуску сложных иммунологических механизмов и каскаду патологических процессов в организме матери и плода [10].

Факторами, способствующими проникновению антигенов плода в материнский кровоток, являются:

- повышение проницаемости плацентарного барьера при недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта в стенки маточно-плацентарных

артерий (необходимо отметить, что патология гестационной перестройки спиральных артерий плацентарного ложа вследствие неполной или недостаточной инвазии вневорсинчатого трофобласта, на сегодняшний день, по данным литературы, является доминирующим этиологическим фактором, приводящим к развитию преэклампсии беременных) [1, 2, 6].

- увеличение количества и диаметра микроканалов в стенках сосудов плаценты (наличие у беременных сосудистых и аутоиммунных заболеваний);
- нарушение функционального состояния иммунной системы, специфичное для беременности;
- фетоплацентарная недостаточность различного генеза;
- прогрессирование беременности (физиологическое повышение проницаемости плаценты имеет место со II триместра беременности, особенно за 4-6 недель до срока родов);
- осложненное течение беременности (снижение маточно-плацентарного кровотока, внутриутробное инфицирование плода и плаценты, гипертонус матки);
- беременность, развивающаяся на фоне хронического базального эндометрита [10].

Постоянное присутствие в плазме крови в значительном количестве широкого спектра ЦИК является физиологическим процессом в иммунной системе [5, 7]. У здоровых беременных активизация образования иммунных комплексов (ИК) наблюдается только в период физиологического повышения проницаемости плаценты (34-36 недель гестации и позже) [10]. Главным фактором, препятствующим развитию иммунокомплексных нарушений, является быстрая элиминация ИК [7].

Появление иммунокомпетентных процессов, связанных с ЦИК, связано с характером образующихся ИК и скоростью их выведения из кровеносного русла [5, 7].

Состав ИК индивидуален и зависит от многих факторов женского организма: наличия у беременной женщины заболеваний, определенного генотипа, реактивности иммунных реакций, состояния неспецифической защиты. В структуру ИК в различном количестве и соотношении входят антигены плода, антитела матери, неактивизированный или активизированный комплемент (сложный комплекс сывороточных белков С1-С9), иммуноглобулины различной величины и состава. Антигенный компонент обнаруживаемых ИК при преэклампсии не установлен [9]. В связи с различной структурой иммуноглобулинов и фракций комплемента в составе ИК различным может быть и процесс разрушения и элиминации комплекса [10].

У здоровых беременных в составе ИК антитела преобладают над антигенами, количество ЦИК относительно небольшое, что обуславливает менее силь-

ный иммунный ответ. У женщин с преэклампсией чаще всего в составе ИК преобладают антигены плода, такие ИК относятся к «агрессивным», они долго циркулируют в крови, элиминируются с трудом и накапливаются в тканях и клетках органов-мишеней [10].

Иммунные комплексы удаляются из организма с помощью разных клеточных, биохимических и энзиматических процессов системой мононуклеарных и тканевых фагоцитов. Высокие концентрации ЦИК при эффективной работе фагоцитов сами по себе не приводят к патологически значимому отложению ИК, но даже незначительное повышение ЦИК при сниженном или парализованном фагоцитозе может привести к этому [4, 9]. Ключом удаления большинства ЦИК является активация классического пути комплемента. Комплемент активирует фагоцитоз. Образование комплемента происходит в печени, костном мозге, селезенке и эпителии тонкой кишки. Наиболее важными активаторами комплемента С1 являются ИК, содержащие IgM и IgG. Комплемент участвует в разрушении ИК. Если ИК отложились в тканях, их удаление также происходит путем фагоцитоза, существенную роль в этом процессе играют плазмин и лизосомальные ферменты [10].

Система комплемента тесно связана с системой свертывания крови и системой кининов. Через компонент комплемента С3 происходит активация фактора XII и тромбоцитов. Таким образом, ИК, включающие систему комплемента, кинины и факторы свертывания, могут выполнять не только защитные функции, но и провоцировать патологические состояния, связанные с нарушением взаимодействия основных систем регуляции гемостаза [10].

Активация системы комплемента сопровождается острой воспалительной реакцией сосудистой стенки или отдельных ее участков. Способность ИК вызывать острый эндотелиоз, а также нарушение функции жизненно важных органов обусловлена их свойствами взаимодействовать с Pс- и С-рецепторами клеток. В результате этого взаимодействия и активации комплемента происходит каскадная активация лизосомальных ферментов, протеаз, медиаторов, прокоагулянтных белков, калликреин-кининовой системы, вазоконстрикторов и антиагрегантов. Развитие тяжелой иммунологической реакции связано с прекращением элиминации ИК и с формированием комплемента С5-С9, обладающего разрушительным, цитолитическим действием на мембраны клеток (мембранатакающий иммунный комплекс). Таким образом, защитной системой от иммунокомплексной патологии является также структурная полноценность барьерных мембран [10].

Очень важное значение имеет функциональное состояние печени, где происходит разрушение иммунных комплексов. Элиминация иммунных комплексов (ИК) происходит в следующем порядке: ИК

прикрепляются к мембране эритроцитов, которые содержат Pс- и С-рецепторы, проникают с кровотоком в печень, где разрушаются звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, расположенными на гепатоцитах. В клетках происходит перегруппировка составных частей ИК, затем они поглощаются фагоцитарными клетками. Эритроциты, освобожденные от ИК, возвращаются в систему циркуляции. При фагоцитозе ИК резко возрастает поглощение кислорода, расход глюкозы, накопление молочной кислоты. Такая активация метаболизма сопровождается «окислительным взрывом» и потреблением большого количества энергии. Тяжелые формы преэклампсии обусловлены функциональной недостаточностью системы макрофагов печени, когда прекращается или резко ослабляется процесс элиминации ЦИК [10].

При преэклампсии беременных наблюдается снижение иммунологической толерантности тканей матери к антигенам плода, что лежит в основе развития иммунологического конфликта [4].

Чужеродные антигенные структуры плода вызывают сенсibilизацию организма матери и формирование специфических реакций клеточного и гуморального типа. Дисфункция гуморального звена на фоне депрессии клеточного иммунитета, характерная для состояния беременности, может снизить интенсивность фагоцита, продукцию цитотоксических Т-лимфоцитов, преобладающих во время беременности, подавить способность В-лимфоцитов продуцировать защитные антитела [10].

Проявления патогенных свойств ЦИК существенно зависят от места их преимущественной локализации. При преэклампсии происходит иммунное повреждение клеток эндотелия и субэндотелиального слоя сосудов (артериолы, капилляры, артерии) органов с развитой системой микроциркуляции – плаценты, почек, печени, легких, мозга, где имеются фильтрационные мембраны, замедленный или, напротив, интенсивный кровоток с турбулентными завихрениями. Известно, что сосудистые нарушения первоначально развиваются в плаценте, а далее происходит генерализация сосудистых повреждений в различных тканях и органах [4]. Увеличение времени циркуляции ИК приводит к микротромбообразованию и повышению проницаемости сосудистой стенки. Помимо сосудистой стенки и клеток крови, ЦИК взаимодействуют с клетками тканей, имеющих Fс-, С1-, С4-, С5- и С3-рецепторы (клетки эпителия, эндотелия, фибробласты, коллаген и др.) [10]. Таким образом, при отложении ИК на эндотелиальной поверхности усиливается агрегация тромбоцитов с вовлечением в этот процесс волокон коллагена, фибрина, иммуноглобулинов G и M и системы комплемента [11].

Резюмируя вышеизложенное, возникновение иммунокомплексных нарушений с формированием остро эндотелиоза и активацией эндотелиальных

клеток при преэклампсии связано с:

- массивным поступлением плодовых антигенов в кровоток матери вследствие повышения проницаемости сосудов маточно-плацентарного барьера, вызванного ишемическим повреждением плаценты;
- недостаточным образованием защитных антител в материнском организме, в том числе на поверхности плаценты, способных нейтрализовать чужеродные антигены;
- замедлением разрушения и выведения ИК вследствие нарушения функции печени;
- накоплением ИК в циркулирующей крови и тканях;
- фиксацией ИК на эндотелиальных клетках сосудов почек, печени и других органов, а также на мембранах эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и других форменных элементов крови.

По данным литературы, определение уровня циркулирующих иммунных комплексов может использоваться для прогноза возникновения и развития преэклампсии, служить для оценки нарастания степени тяжести данной патологии [4].

Цель работы – определить уровни ЦИК в сыворотке крови женщин с физиологически протекающей беременностью и у беременных с преэклампсией различной степени тяжести, провести сравнительную оценку полученных результатов, изучить динамику изменения количественного содержания ЦИК у беременных с преэклампсией до и после лечения согласно действующим приказам МОЗ Украины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 66 беременных: 25 женщин с физиологическим течением беременности составили контрольную группу; в основную группу вошли 20 беременных с преэклампсией лёгкой степени (I группа), 15 – с преэклампсией средней степени (II группа) и 6 – с преэклампсией тяжёлой степени (III группа).

По возрасту, паритету и данным акушерско-гинекологического анамнеза группы были идентичны. Оценка степени тяжести преэклампсии, клинико-лабораторные обследования и лечение проводились согласно приказу МОЗ Украины №676 от 31.12.2004 года «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи».

Для определения уровня ЦИК иммуноферментным методом использовали диагностическую тест-систему для количественного определения С1С С3d «DiaMetra» (Италия).

В качестве материала для иммуноферментного исследования использовалась сыворотка крови беременных женщин. Кровь брали из локтевой вены стерильным одноразовым шприцом в количестве 5 мл, центрифугировали 30 минут при 1500 об./мин., сыворотку отбирали и сохраняли в пробирках типа «Эппендорф» в морозильной камере при температуре -20°C до проведения исследования. Суммируя полученные данные о концентрации ЦИК у беременных контрольной группы в течение третьего тримес-

тра, была получена средняя величина, принятая нами за норму у здоровых беременных женщин. Кроме того, для интерпретации данных анализа пользовались нормативами, предложенными компанией «DiaMetra» для данных реактивов. В группе женщин с преэклампсией различной степени тяжести проводился двукратный забор крови для анализа концентрации ЦИК (при поступлении в стационар и после проведенных стандартных методов лечения).

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный № MS0011) ДНПП ООО «Альфа», г. Донецк. Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$.

Для проверки распределения на нормальность использовали критерий W Шапиро-Уилка и хи-квадрат. Сравнение средних двух независимых выборок проводили с использованием критерия Стьюдента для параметрического анализа и W-критерия Вилкоксона для сравнения центральных тенденций двух независимых выборок в случае непараметрического анализа. Для множественного сравнения в случае пара-

метрического анализа использовали метод множественных сравнений Шеффе [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе контроля средний возраст пациенток составил $26,28 \pm 0,84$ года, в группе с преэклампсией лёгкой степени – $26,10 \pm 1,10$ года, средней – $27,40 \pm 1,49$ года, тяжёлой степени – $30,67 \pm 3,20$ года. В группе женщин с физиологическим течением беременности 16 (64%) были первородящие, 9 (36%) – повторнородящие. В группе пациенток с беременностью, осложнённой преэклампсией лёгкой степени, первородящие составили 16 (80%) человек, а повторнородящие – 4 (20%), средней – 9 (60%) и 6 (40%) и тяжёлой – 4 (67%) и 2 (33%) соответственно.

Результаты исследования уровня ЦИК в сыворотке крови женщин с физиологически протекающей беременностью и у беременных с преэклампсией различной степени тяжести на момент госпитализации представлены в таблице 1.

В контрольной группе положительный ответ получен у 20 (80%) пациенток, в группах беременных с преэклампсией различной степени тяжести – у всех (100,0%) обследуемых женщин.

Таблица 1

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови здоровых женщин и беременных с преэклампсией до лечения ($M \pm m$)

№ п/п	Группы беременных	Уровень ЦИК, мкг-экв/мл
1.	Преэклампсия легкой степени (n=20)	$20,77 \pm 0,67^{*#}$
2.	Преэклампсия средней степени (n=15)	$26,59 \pm 0,63^{*#}$
3.	Преэклампсия тяжелой степени (n=6)	$33,87 \pm 1,45^{*#}$
4.	Здоровые беременные (контрольная группа) (n=25)	$5,03 \pm 0,78$

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с данными контрольной группы; # – $p < 0,01$ по сравнению с показателями между группами.

Как видно из таблицы 1, у женщин контрольной группы средний показатель ЦИК составил $5,03 \pm 0,78$ мкг-экв/мл. Выявление ЦИК у здоровых беременных можно объяснить тем, что со II триместра беременности наблюдается физиологическое повышение проницаемости плаценты (максимальная проницаемость отмечается в 34–36 недель гестации и позже). Однако отсутствие патологических проявлений, вызванных циркуляцией ИК, в данном случае, вероятно, связано с небольшим количественным их содержанием в крови и функциональной полноценностью фагоцитарной системы печени, элиминирующей ИК.

У пациенток с клинико-лабораторными проявлениями преэклампсии лёгкой степени уровень ЦИК превысил контрольные значения и составил

$20,77 \pm 0,67$ мкг-экв/мл ($p < 0,01$). Существенное повышение данного показателя в сыворотке крови выявлено у женщин с преэклампсией средней степени тяжести – $26,59 \pm 0,63$ мкг-экв/мл, однако максимальный уровень ЦИК зафиксирован у беременных с тяжёлым течением преэклампсии – $33,87 \pm 1,45$ мкг-экв/мл ($p < 0,01$). Динамика изменений уровней ЦИК в сыворотке крови беременных с преэклампсией на фоне стандартного лечения отображена на рисунке 1.

Как видно на рисунке 1, уровни ЦИК до лечения в группе женщин с преэклампсией лёгкой степени составляли $20,77 \pm 0,67$ мкг-экв/мл. На фоне общепринятой терапии отмечается достоверное повышение количественного содержания ЦИК до $23,70 \pm 1,06$ мкг-экв/мл ($p < 0,05$). В группе женщин с преэклампсией

средней степени тяжести также отмечается достоверный рост количественного содержания ЦИК в сыворотке крови с $26,59 \pm 0,63$ мкг-экв/мл до $28,85 \pm 0,90$ мкг-экв/мл ($p < 0,05$). При преэклампсии тяжёлой степени отмечается тенденция к нарастанию уровня ЦИК (с

$33,87 \pm 1,45$ мкг-экв/мл до $34,17 \pm 1,33$ мкг-экв/мл), однако данные изменения явились недостоверными, что, вероятно, связано с коротким промежутком времени от момента госпитализации данных пациенток до родоразрешения.

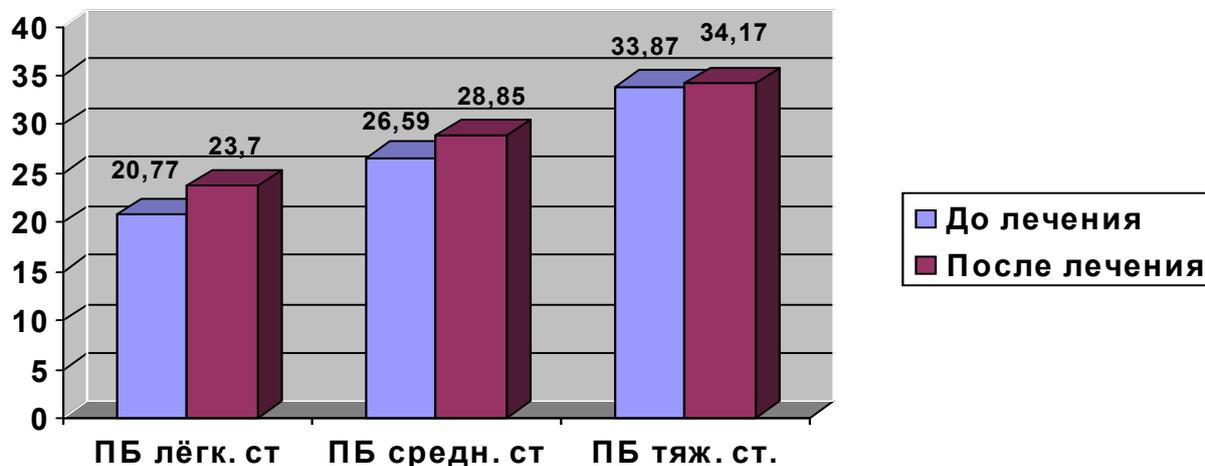


Рис. 1. Изменения уровней циркулирующих иммунных комплексов у беременных с преэклампсией до и после лечения.

Оценивая клиническую эффективность, после лечения нормализация состояния в I группе беременных отмечалась у 1 (5%) беременной, отсутствие прогрессирования преэклампсии наблюдалась у 13 (65%) женщин. У 6 (30%) состояние на фоне общепринятого лечения ухудшилось, из них у 4 (20%) пациенток выявлено нарастание степени преэклампсии до средней, у 2 (10%) – до тяжёлой степени.

Во II группе после лечения улучшение состояния до преэклампсии лёгкой степени отмечалось у 2 (13%) беременных, отсутствие прогрессирования и сохранение клинико-лабораторной картины преэклампсии средней степени – у 9 (60%) женщин. У 4 (27%) пациенток на фоне лечения наблюдалось ухудшение состояния до преэклампсии тяжёлой степени.

Учитывая отсутствие в общепринятом лечении мероприятий, направленных на нейтрализацию или элиминацию ЦИК, с целью уменьшения их патологического влияния и блокирования каскада негативных реакций необходима разработка и внедрение в комплекс терапии преэклампсии методов, способствующих выведению ЦИК из сосудистого русла.

ВЫВОДЫ

Анализ проведенных исследований позволил отметить, что по мере нарастания степени тяжести преэклампсии отмечается прямо пропорциональное повышение содержания ЦИК в сыворотке крови.

В процессе лечения, рекомендованного действующими клиническими протоколами МОЗ Украины, отмечается повышение содержания ЦИК в сыворотке крови, что свидетельствует об отсутствии влияния проводимой терапии на патогенетическое звено пре-

эклампсии беременных и приводит к прогрессированию гестоза.

Таким образом, определение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови может служить диагностическим критерием для оценки степени тяжести и эффективности проводимой терапии преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Гестозы: Руководство для врачей / Б.М. Венцовский, В.Н. Запорожан, А.Я. Сенчук [и др.]. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 312 с.
3. Грищенко В.И. Этиопатогенез позднего гестоза / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, О.П. Липко // Межд. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 59-62.
4. Диагностическая ценность некоторых показателей иммунитета в клинике гестозов / А.В. Тягунова, З.В. Васильева, О.П. Сластен [и др.] // Клинико-лаборатор. диагностика. – 1998. – № 4. – С. 38-40.
5. Иванов И.И. Преэклампсия беременных – новые аспекты этиологии и патогенеза / И.И. Иванов, М.В. Черипко // Таврический мед.-биол. вестн. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 144-146.
6. Инвазия трофобласта и её роль в патогенезе гестоза / И.М. Поздняков, Н.В. Юкляева, Л.Ф. Гуляева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 3-6.
7. Кустаров В.Н. Гестоз / В.Н. Кустаров, В.А. Линде. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 139 с.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях / С.Н. Лапач, А.В. Чу-

бенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 319 с.

9. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) / И.С. Сидорова, О.И. Гурина, А.П. Милованов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 13-17.

10. Сидорова И.С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И.С. Сидорова, И.Л. Галинова // Вопр. гинекол., акушер. и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75-81.

11. Шевченко О.А. Ендотеліальна дисфункція як відображення гемореологічних розладів при вагітності з артеріальною гіпертензією // Біль, знебол. і інтенсив. терапія. – 2005. – № 2. – С. 45-53.