

Неспецифическая воспалительная реакция в ранние сроки беременности: от предположений к доказательствам

И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова

Отделение иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Nonspecific inflammatory reaction in early terms of pregnancy: from supposition to evidence

I. A. Gazieva, G. N. Chistjakova, I. I. Remisova

Резюме

Цель исследования: оценить особенности неспецифического воспалительного ответа в ранние сроки беременности. Проведено иммунологическое обследование периферической крови 19 женщин репродуктивного возраста в сроке беременности 4–6 недель, группу сравнения составили 20 небеременных женщин. Методом проточной лазерной цитофлуориметрии определяли количество клеток, экспрессирующих маркеры активации: CD23, CD25, CD38, CD69, CD71, CD95, HLA-DR, а также молекулы адгезии CD11b, CD11c, CD54. Содержание цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , а также белков острой фазы C-реактивного белка, лактоферрина, ферритина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Уровень α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, церулоплазмينا и α_2 -макроглобулина определяли турбидиметрическим методом. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0», достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Установлено, что в ранние сроки физиологической беременности увеличивается относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации (CD23, CD69, HLA-DR, CD95, CD25, CD71), а также клеток, несущих молекулы адгезии (CD11b, CD54). Усиление функциональной активности иммунокомпетентных клеток проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, TNF- α , и белков острой фазы (C-реактивного белка, лактоферрина, церулоплазмينا, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина). Повышение уровня IL-4 и белков острой фазы, обладающих антиоксидантным действием, отражает влияние факторов, ограничивающих системную активацию материнского организма. Таким образом, в ранние сроки беременности формируются признаки неспецифической воспалительной реакции: активация циркулирующих лейкоцитов в ответ на антигенную стимуляцию, экспрессия клетками иммунной системы маркеров адгезии, усиленная спонтанная выработка цитокинов и белков острой фазы. Реализация стрессорного ответа на антигены плода в адаптацию организма женщины к беременности происходит при состоятельности фетопротекторных стресслимитирующих механизмов.

Summary

The purpose of research: to estimate features of a nonspecific inflammatory response in early terms of pregnancy. The immunologic inspection of peripheral blood 19 women reproductive age in 4–6 weeks of gestation is carried out, the group of comparison was made by 20 nonpregnant women. Number of activation markers CD23, CD25, CD38, CD69, CD71, CD95, HLA-DR and adhesion molecules CD11b, CD11c, CD54 expressed cells was estimated by flow cytometry. Level of cytokines IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α and concentration of acute phase proteins (C-reactive protein, lactoferrin, ferritin in serum of blood was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. Level of α_1 -antitrypsin, ceruloplasmin, gaaptoglobin and α_2 -macroglobulin was determined by the turbidimetric method. Statistical data analysis was carried out with use of an application package «Statistica 6.0», the reliability of distinctions between groups was estimated by use the nonparametric U-Mann-Whitney criterion. It has been found that in early terms of physiological pregnancy increase percentage of early and late activation markers expressed lymphocyte (CD23+, CD69+, HLA-DR+, CD95+, CD25+, CD71+) and rate of adhesion molecules carryd cells (CD11b+, CD54+). Increase functional activity of immune cells is accompanied by increase of a serum level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-2, TNF- α and acute phase proteins (C-reactive protein, lactoferrin, ceruloplasmin, α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin). Increase of production anti-inflammatory mediator IL-4 and antioxidative acute phase proteins is reflection of protective factors influence, which limit systemic activation of maternal organism. Consequently early terms of physiological pregnancy are characterized by signs of a nonspecific

inflammatory reaction: activation of circulating leucocytes in response to fetal antigenic stimulation, expression on immune cells adhesion molecules, spontaneous hyperproduction of cytokines and elevated concentration of acute phase proteins in serum. Realization of stress response to fetal antigens to adaptation of maternal organism to pregnancy take place in case of functioning of fetoprotective and stresslimited mechanisms.

И. А. Газиева — к. б. н., с. н. с. отделения иммунологии и микробиологии;

Г. Н. Чистякова — д. м. н., рук. отделения иммунологии и микробиологии;

И. И. Ремизова — к. б. н., н. с. отделения иммунологии и микробиологии.

Введение

Для понимания механизмов формирования перинатальной патологии необходимо изучение физиологических процессов, характеризующих изменения в организме женщины, обусловленные беременностью. Одним из них является малоизученный процесс неспецифического воспаления, возникающий в ответ на инвазию трофобласта в ранние сроки беременности.

Несмотря на то, что развитию системного воспалительного ответа и окислительного стресса при осложненной беременности посвящено большое количество исследований, в большинстве своем они констатируют изменения клинко-лабораторных показателей, сопровождающих то или иное патологическое состояние и оставляют открытым вопрос, каковы предпосылки данных изменений, что является пусковым фактором развития неуправляемых реакций организма или причиной несостоятельности механизмов регуляции этих процессов, а также насколько и на какой стадии эти изменения предотвратимы [1, 2, 3, 4].

Существует точка зрения, что ответная реакция организма женщины на беременность (напряжение иммунного гомеостаза, острофазная реакция) включает в себя факторы риска развития системной воспалительной реакции [5, 6, 7]. Стимулом для запуска воспалительных реакций является любая форма повреждения ткани, в связи с чем, даже на нормальную беременность организм женщины реагирует изменениями иммунного гомеостаза, прежде всего активацией моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы [8, 9, 10, 11]. Повышение активности клеточного звена иммунитета влечет за собой запуск каскада цитокинов и белков острой фазы, что способствует формированию оксидативного стресса [12, 13, 14, 15, 16].

Оксидативный стресс и воспаление являются неразрывно связанными процессами. Активированные лейкоциты продуцируют, наряду с агрессивными медиаторами воспаления, свободные радикалы кислорода. Если при этом страдает запуск механизмов обратной регуляции процессов воспаления и свободнорадикального окисления, то активация клеток иммунной системы, гиперпродукция провоспалительных медиаторов и оксидативный стресс в итоге приводят к формированию дисфункции эндотелия, непосредственно обуславливающей развитие перинатальной патологии [17, 18, 19, 20].

Цель: оценить особенности неспецифического воспалительного ответа в ранние сроки беременности.

Материал и методы

Проведено иммунологическое обследование периферической крови 19 женщин репродуктив-

ного возраста в сроке беременности 4-6 недель, группу сравнения составили 20 небеременных женщин. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител фирмы «Simultest IMK Lymphocyte» того же производителя. Определяли количество клеток, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации CD23, CD25, CD69, CD71, CD95, HLA-DR, а также молекулы адгезии CD11b, CD11c, CD54 в общем пуле лимфоцитов и в популяции Т-клеток. Концентрацию цитокинов и белков острой фазы в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, согласно рекомендациям производителей. Содержание IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF- α определяли с помощью коммерческих тест-систем ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург), концентрацию IL-6 — с помощью набора реагентов фирмы «Eurogenetics» (Бельгия), уровень IL-8 и IL-10 — с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) оценивали с использованием тест-систем фирмы DSL (США), содержание лактоферрина — с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), уровень ферритина — с использованием тест-систем фирмы «Hoffman La Roche» (Россия-Швейцария). Содержание α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, церулоплазмينا и α_2 -макроглобулина определяли турбидиметрическим методом с помощью наборов реагентов фирмы «Spinreact S.A.» (Испания). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0», достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Исследование иммунного гомеостаза выявило характерные особенности формирования иммунореактивности в ранних сроках физиологически протекающей беременности. Иммунофенотипирование лимфоцитов показало, что в этот период происходит повышение соотношения активированных и покоящихся иммунокомпетентных клеток в результате повышения уровня экспрессии некоторых ранних и поздних маркеров активации и молекул адгезии (табл. 1).

Наиболее ранними маркерами активации лимфоцитов являются молекулы CD23, CD69 и HLA-DR. Относительное содержание CD23+ лимфоцитов в ранние сроки беременности увеличивалось в 1,5 раза по сравнению с группой небеременных женщин. Экспрессия маркера CD69 лимфоцитами была повышена как на

уровне относительных, так и на уровне абсолютных показателей (в 1,6 и 1,3 раза соответственно), кроме того, относительное содержание CD3+CD69+-лимфоцитов повышалось в ранние сроки гестации в 1,5 раза.

Молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR) служат маркером активации для В-клеток, а также экспрессируются на активированных Т-хелперах. В ранние сроки неосложненной беременности процент лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR увеличивался в 1,2 раза, а относительное содержание CD3+HLA-DR+-лимфоцитов возрастало в 1,6 раза в сравнении со значением этих показателей в группе небеременных женщин.

Наиболее важным результатом активации иммунокомпетентных клеток является экспрессия генов факторов роста и их рецепторов. Для Т-клеток таким маркером служит молекула CD25 (низкоаффинный рецептор к IL-2). Относительное содержание лимфоцитов, несущих маркер CD25+, увеличивалось в ранних сроках гестации в 1,5 раза, содержание CD3+CD25+-лимфоцитов также повышалось в 1,4 раза в сравнении с аналогичными показателями в группе небеременных женщин.

Рецептор к трансферрину CD71 является поздним маркером активации лимфоцитов и экспрессируется в период пролиферации. Процент лимфоцитов, несущих данный маркер, увеличивался при неосложненной беременности в 1,3 раза, относительное содержание CD3+CD71+-лимфоцитов повышалось в 2,1 раза по сравнению со значениями вне беременности. Абсолютная численность CD3+CD71+-лимфоцитов повышалась в начале гестации в 1,8 раза.

Активация Т-клеток сопровождается экспрессией Fas-рецептора (CD95), через который в клетку поступают сигналы, индуцирующие апоптоз. В ранних сроках беременности процент CD95+-лимфоцитов увеличивался в 1,3 раза по сравнению с показателем в группе небеременных женщин. Относительное содержание CD3+CD95+-лимфоцитов также возрастало в ранние сроки гестации в 1,2 раза. Активационно-индуцированная программированная гибель зрелых Т-лимфоцитов является одним из основных механизмов поддержания иммунного гомеостаза, а также весьма чувствительной точкой воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов. Процесс апоптоза представляет собой ключевой механизм регуляции силы и продолжительности иммунного ответа. Увеличение процента клеток с маркером активированного апоптоза свидетельствует о том, что зрелые лимфоциты, специфичные по отношению к антигенам плода, в большей мере

подвержены негативной селекции. Повышение уровня экспрессии Fas-антигена лимфоцитами периферической крови в ранних сроках физиологически протекающей беременности может быть расценено не только как процесс активации клеток, но и как важный механизм фетопротекции, который способствует элиминации активированных клонов лимфоцитов.

Выраженная активация иммунной системы матери в начале гестационного процесса указывает на то, что с момента имплантации формирования толерантности по отношению к генетически чужеродному плоду будет зависеть от формирования иммунологического равновесия в системе мать-плод. В зависимости от того, какие факторы будут иметь больший вес, реализуется та или иная форма иммунного ответа. Безусловно, решающую роль для дальнейшего физиологического развития беременности и адекватного роста и развития плода играет гестационная иммуносупрессия, в формировании которой самое непосредственное участие принимают факторы, сохраняющие активационные процессы на стабильном уровне и сдерживающие неадекватную активацию иммунной системы.

Активация клеток сопровождается появлением на их поверхности молекул адгезии — селектинов и интегринов. Эти молекулы влияют на процессы, связанные с межклеточным взаимодействием. Активированные лимфоциты экспрессируют на своей поверхности адгезивный рецептор CD54. В меньшей степени на активированных лимфоцитах представлены интегрины CD11b и CD11c.

Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD54, повышалось в ранние сроки гестации в 1,3 раза, процентное содержание CD3+CD54+-лимфоцитов также увеличивалось в 1,8 раза по сравнению с аналогичными показателями в группе доноров. Относительное содержание CD11b+-лимфоцитов возрастало в начале гестационного процесса в 1,4 раза. Увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, свидетельствует о повышенной готовности эффекторных клеток к участию в процессах межклеточного взаимодействия и антигенной презентации в первой половине гестации. Активация циркулирующих лейкоцитов в организме беременной женщины является одним из признаков формирования системного воспалительного ответа. При этом повышается способность лейкоцитов к адгезии к эндотелиоцитам и миграции через эндотелиальный барьер. Повышенные экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах обеспечивает их взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию в субэндотелиальный матрикс. В свою очередь лейкоциты

Таблица 1. Экспрессия маркеров активации и молекул адгезии лимфоцитами периферической крови в ранние сроки физиологической беременности (M±m)

Показатель	Небеременные женщины, (n=20)	Физиологическая беременность, (n=19)	Уровень значимости различий, p
CD23 %	5,6±2,71	8,53±3,01	<0,05
10 ⁹ /л	0,118±0,125	0,162±0,09	-
HLA-DR %	24,54±8,57	29,19±8,15	<0,05
10 ⁹ /л	0,557±0,245	0,535±0,236	-
CD3HLA-DR %	6,56±3,70	10,62±5,61	<0,01
10 ⁹ /л	0,148±0,096	0,2±0,116	-
CD69 %	9,32±5,38	14,5±7,52	<0,001
10 ⁹ /л	0,208±0,13	0,277±0,173	<0,05
CD3CD69 %	2,48±1,59	3,63±1,91	<0,05
10 ⁹ /л	0,056±0,033	0,071±0,045	-
CD25 %	7,44±3,52	11,35±3,75	<0,001
10 ⁹ /л	0,17±0,93	0,216±0,105	-
CD3CD25 %	5,67±2,56	8,15±3,07	<0,001
10 ⁹ /л	0,131±0,071	0,157±0,092	-
CD71 %	15,82±11,58	20,58±11,30	<0,05
10 ⁹ /л	0,387±0,418	0,386±0,210	-
CD3CD71 %	3,54±1,88	7,28±4,28	<0,001
10 ⁹ /л	0,077±0,037	0,14±0,083	<0,001
CD95 %	31,37±10,33	41,19±8,36	<0,001
10 ⁹ /л	0,742±0,342	0,789±0,310	-
CD3CD95 %	24,93±7,06	31,15±7,75	<0,001
10 ⁹ /л	0,587±0,246	0,598±0,265	-
CD54 %	36,54±14,86	48,62±16,97	<0,01
10 ⁹ /л	0,851±0,414	0,968±0,556	-
CD3CD54 %	10,96±7,32	19,19±10,16	<0,01
10 ⁹ /л	0,270±0,210	0,353±0,208	-
CD11b %	23,07±9,28	31,46±12	<0,01
10 ⁹ /л	0,541±0,273	0,599±0,327	-
CD3CD11b %	4,54±2,02	5,54±4,37	-
10 ⁹ /л	0,101±0,048	0,105±0,083	-
CD11c %	21,46±12,05	25,62±9,43	-
10 ⁹ /л	0,432±0,187	0,49±0,251	-
CD3CD11c %	4,15±2,52	4,04±3,03	-
10 ⁹ /л	0,090±0,057	0,088±0,068	-

могут активироваться под действием цитокинов, экспрессируемых трофобластом, а также факторов, выделяемых активированными тромбоцитами (хемокинов, лейкотриенов, молекул адгезии). В результате циркуляция повышенного количества активированных клеток в системном русле способствует процессам активного взаимодействия лейкоцитов с внутренней выстилкой сосудов, длительной активации эндотелия, что может приводить к эндотелиальной дисфункции и прогрессированию воспалительного ответа. Однако, следует отметить,

что абсолютная численность клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, не отличалась от показателей, характерных для небеременных женщин. На основании полученных результатов можно предположить включение компенсаторных механизмов, которые способствуют сохранению общего количества иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих маркеры активации и молекулы адгезии, на относительно стабильном уровне, тем самым ограничивая связывание активированных клеток с эндотелиоцитами, сдерживая реализацию сис-

темного воспалительного ответа и лимитируя развитие эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, в ранние сроки неосложненной беременности отмечается достоверное увеличение уровня экспрессии ряда маркеров активации, и рецепторов межклеточного взаимодействия, которое свидетельствует о формировании определенной стратегии материнской иммунной системы по отношению к генетически чужеродному плоду. Успешная для организмов матери и плода реализация этой стратегии выражается в формировании устойчивого иммунологического равновесия в период адаптации материнского организма к беременности, а также избирательной иммунологической толерантности по отношению к плоду.

Непосредственным отражением функциональной активности иммунокомпетентных клеток является выработка цитокинов. Определяя характер межклеточных взаимодействий, цитокины оказываются вовлеченными во все механизмы развития иммунного ответа и воспаления. Регуляция синтеза цитокинов во время беременности направлена на перестройку межклеточных взаимоотношений, которая должна обеспечить нормальное функционирование органов и систем материнского организма и вынашивание генетически чужеродного плода. Особое значение имеет не только изменение уровня отдельных цитокинов, но и соотношение оппозиционных пулов, так как оно может дать информацию о выраженности адаптационно-компенсаторных реакций.

Результаты проведенных исследований показали, что при физиологически протекающей беременности имеет место изменение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 2). В ранние сроки беременности имела место выраженная активация синтеза провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6 и TNF- α . Уровень IL-1 β повышался в 3,12 раза, концентрация другого классического провоспалительного цитокина IL-6 — в 1,8 раза, содержание TNF- α — в 1,2 раза, а продукция IL-2 увеличивалась в ранние сроки гестации в 1,9 раза в сравнении с аналогичными показателями в группе небеременных женщин. Первичные медиаторы межклеточного взаимодействия обладают определенным синергизмом действия, в связи с чем, одни цитокины могут поддерживать усиленную выработку других провоспалительных цитокинов, о чем свидетельствуют полученные данные.

Динамика изменений уровня противовоспалительных цитокинов в ранние сроки гестации характеризовалась статистически значимым повышением концентрации IL-4 в 1,2 раза в сравнении с аналогичным показателем в группе небеременных женщин. Известно, что IL-4

блокирует синтез IL-1, а также в синергизме с IL-5 и IL-6 участвует в дифференцировке В-клеток. IL-4, как и IL-6, синтезируется активированными Th2, и увеличение содержания этого медиатора в сыворотке крови свидетельствует о включении иммунных реакций материнского организма, связанных с Th2-зависимым путем. По современным представлениям, физиологическое развитие беременности сопровождается смещением системного иммунного ответа в сторону Th2-доминирования, что ослабляет и подавляет неблагоприятные клеточноопосредованные реакции материнского организма в отношении плода.

Описанные изменения цитокинового профиля подтверждают реализацию первичного ответа иммунокомпетентных клеток на рост антигенной нагрузки со стороны плода. Полученные данные позволяют констатировать состояние повышенной активации мононуклеарных клеток в ранние сроки неосложненной беременности, о котором свидетельствует увеличение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α . Одновременное повышение в первом триместре уровня IL-4 отражает влияние фактора, ограничивающего системную активацию материнского организма путем ингибирования усиленной продукции провоспалительных цитокинов, и обеспечивающего успешное вынашивание беременности. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что на уровне цитокиновой сети существуют механизмы фетопротекции, нарушение которых может быть причиной формирования серьезных осложнений (угрозы прерывания, невынашивания), особенно в критические периоды развития беременности.

Опосредованный первичными медиаторами межклеточного взаимодействия повышенный синтез белков острой фазы является неотъемлемой частью воспалительного ответа. Являясь связующим звеном между иммунной системой и различными механизмами антигеннеспецифической резистентности, белки острой фазы обладают многочисленными регуляторными эффектами в отношении иммунокомпетентных клеток. Выраженное изменение цитокинового профиля при беременности при несостоятельности системы антиоксидантной защиты может приводить к диссонансу в выработке отдельных белков, который может быть ранним и легко уловимым критерием патологического процесса.

Проведенные исследования показали, что при беременности происходит повышение уровня как характерных представителей группы провоспалительных острофазных белков, так и медиаторов, обладающих антиоксидантным

Таблица 2. Содержание цитокинов в ранние сроки физиологической беременности ($M \pm m$)

Показатель	Небеременные женщины, (n=20)	Физиологическая беременность, (n=19)	Уровень значимости различий, p
IL-2, пг/мл	183,53±7,9	348,92±37,06	<0,001
IL-4, пг/мл	48,98±6,47	60,94±13,62	<0,001
TNF- α , пг/мл	29,64±10,85	35,61±11,56	<0,01
IL-1 β , пг/мл	110,69±66,52	345,04±176,59	<0,001
IL-6, пг/мл	6,12±5,48	10,95±15,29	<0,05
IL-8, пг/мл	14,23±10,19	17,8±8,51	-
IL-10, пг/мл	16,43±24,01	22,23±4,03	-

Таблица 3. Содержание белков острой фазы в сыворотке крови в ранние сроки физиологической беременности ($M \pm m$)

Показатель	Небеременные женщины, (n=20)	Физиологическая беременность, (n=19)	Уровень значимости различий, p
СРБ, нг/мл	949,92±29,25	1173,62±33,24	<0,001
Лактоферрин, нг/мл	97,31±3,2	1610,22±109,17	<0,001
Ферритин, нг/мл	21,53±2,2	32,75±3,07	-
α_1 -антитрипсин, мг/дл	143,21±13,15	291,25±10,37	<0,001
Гаптоглобин, мг/дл	136,54±31,43	157,88±14,27	-
Церулоплазмин, мг/дл	43,46±2,81	54,58±4,07	<0,05
α_2 -макроглобулин, мг/дл	230,91±8,8	332,34±20,62	<0,001

действием (табл. 3). Концентрация СРБ в сыворотке крови повышалась в ранние сроки беременности в 1,2 раза в сравнении с аналогичным показателем в группе небеременных женщин. Основными стимуляторами продукции СРБ являются провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6, уровень которых в сыворотке крови в это время значительно повышается.

Содержание лактоферрина, одного из наиболее динамичных реактантов воспаления, также значительно возросло, увеличиваясь с ранних сроков гестации в 16,5 раза в сравнении с уровнем этого белка вне беременности. Лактоферрин, наряду с лизоцимом, является основным компонентом специфических гранул нейтрофилов и секретируется при активации этих клеток, в то же время, защищая нейтрофилы от окислительного повреждения с помощью механизма ингибирования перекисного окисления липидов. Повышенный уровень этого белка с ранних сроков беременности позволяет предположить включение механизмов защиты клеток и тканей организма в период значительной активации иммунцитов и усиления выработки ими свободных радикалов и других агрессивных факторов.

Уровень α_1 -антитрипсина увеличивался в ранних сроках в 2 раза в сравнении с данным показателем в группе небеременных женщин. Вероятно, данное повышение связано с выраженным воздействием этого белка на систему гемостаза и способностью обратимо связывать

и инактивировать тромбин, факторы свертывания крови IXa, XIa, XII, плазмин и калликреин. Аналогичным, но менее выраженным действием обладает α_2 -макроглобулин. Повышение уровня α_2 -макроглобулина при беременности относительно группы небеременных женщин составило 1,4 раза.

Содержание ферритина в сыворотке крови повышалось в ранние сроки в 1,5 раза. Независимо от участия в метаболизме железа, ферритин играет определенную роль в иммунологических процессах, в частности, в маскировке нормальных поверхностных рецепторов субпопуляций Т-лимфоцитов, что предпологает его участие в регуляции клеточноопосредованных иммунных реакций, направленных против аллоантигенов фетоплацентарного комплекса.

Концентрация церулоплазмينا повышалась в ранние сроки гестации в 1,3 раза, что может свидетельствовать о включении механизмов защиты от аутоагрессии, так как рост концентрации церулоплазмينا является ответной реакцией организма на избыточную продукцию активных форм кислорода. Металлсвязывающие протеины церулоплазмин и ферритин относятся к неферментной системе антиоксидантной защиты, которая лимитирует цитотоксические эффекты активных форм кислорода, обеспечивая мембранопротекцию.

Таким образом, динамика изменения уровня прооксидантных и антиоксидантных белков острой фазы во время беременности имеет

одинаковую направленность, что указывает на сбалансированность иммунной системы в отношении предотвращения развития системного воспаления. Изменение сывороточной концентрации белков острой фазы является важным звеном адаптационной реакции организма женщины на беременность, которая включает в себя факторы риска развития системной воспалительной реакции. При физиологически протекающей беременности происходит повышение уровня как провоспалительных острофазных белков (СРБ), так и белков, обладающих антиоксидантным и обезвреживающим в отношении патогенных факторов действием (лактоферрина, церулоплазмينا, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина). Определение уровня острофазных белков в динамике физиологической беременности является целесообразным для оценки напряженности компенсаторных реакций организма и выраженности нарушений механизмов фетопroteкции.

Заключение

Современные достижения в области внедрения инструментальных технологий оценки иммунного гомеостаза *in vitro* позволяют составить целостное представление о сути иммунологических событий в ходе гестационного процесса. На основании проведенных исследований можно заключить, что наступление беременности сопровождается существенными изменениями в иммунном гомеостазе. Закономерности иммунологической перестройки организма женщины при физиологически протекающей беременности заключаются в повышении соотношения активированных и покоящихся иммунокомпетентных клеток, усилении синтеза классических провоспалительных цитокинов и белков острой фазы.

Возникающее при инвазии трофобласта повреждение эндотелиального слоя сосудов эндо- и миометрия приводит к формированию в организме беременной женщины неспецифической внутрисосудистой воспалительной реакции, что находит отражение прежде всего в активации клеток врожденного и специфического иммунитета. В ранних сроках физиологически протекающей беременности увеличивается относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации (CD23, CD69, HLA-DR, CD95, CD25, CD71), а также клеток, несущих молекулы адгезии (CD11b, CD54). Увеличение в этот период абсолютного количества активированных клеток, экспрессирующих маркеры пролиферации (популяции CD3+CD71+-лимфоцитов), свидетельствует о позитивной направленности активации и сохранении определенного иммунного гомеостаза.

Усиление функциональной активности иммунокомпетентных клеток проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α и белков острой фазы (С-реактивного белка, лактоферрина, церулоплазмينا, α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина) с ранних сроков гестации.

Активация лейкоцитов, изменение цитокинового профиля и содержания вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия в ранние сроки физиологически протекающей беременности подтверждает реализацию первичного ответа иммунокомпетентных клеток на рост антигенной нагрузки со стороны плода. Однако в саморегулирующейся биологической системе синдром системного воспалительного ответа всегда функционально сосуществует с синдромом компенсаторной противовоспалительной защиты, в связи с чем повышение уровня IL-4 и белков острой фазы, обладающих антиоксидантным действием, отражает влияние факторов, ограничивающих системную активацию материнского организма.

Таким образом, в ранние сроки беременности формируются признаки неспецифической воспалительной реакции: активация циркулирующих лейкоцитов в ответ на антигенную стимуляцию, экспрессия клетками иммунной системы маркеров адгезии, которые не определяются в состоянии покоя, усиленная спонтанная выработка цитокинов и белков острой фазы, способствующая сохранению большого количества активированных клеток в циркуляции.

В свою очередь провоспалительные цитокины являются достаточно агрессивными субстанциями, и их выход в кровоток обуславливает влияние этих медиаторов практически на все органы и системы, участвующие в регуляции гомеостаза. Изменения, сопровождающие наступление беременности, являются биологической реакцией стрессорного ответа на антигены плода, которая, в случае запуска и состоятельности фетопротекторных механизмов, реализуется в адаптацию организма женщины к неспецифическому воздействию дополнительной антигенной нагрузки.

Литература

1. Олемпиева Е. В., Микашинович З.И. Развитие окислительного стресса при осложненном течении беременности. Клиническая лабораторная диагностика 2008; 10:17-9.
2. Прокопенко В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза. Журнал акушерства и женских болезней 2007; LVI(4):31-6.
3. Савченко Т. Н., Новикова Л. И., Дондуп О. М., Протопопова Л. О. Маркеры острой фазы воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки. Российский вестник акушера-гинеколога 2008; 2:13-5.
4. Шербаская Э. А. Изменение цитокинового профиля как адаптационный процесс в ходе прогрессирования

- гестоза. Проблемы репродукции 2003; 3:49-3.
5. Серов В. Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. Мать и дитя: Материалы VI Российского форума; 2004 октябрь 12-15; Москва, Россия. 199-01.
 6. Юрченко Л. Н., Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Медвинский И. Д., Серов В. Н., Царегородцева Н. А. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии. Екатеринбург: УрО РАН; 2004.
 7. Медвинский И. Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе. Вестник интенсивной терапии 2000; 1:21-24.
 8. Колесникова Н. В., Кравцова Е. И., Ермошенко Б. Г., Чудилова Г. А., Лузум Т. А., Коков Е. А. Рецепторный аппарат нейтрофильных гранулоцитов при физиологически протекающей беременности и беременности, осложненной гестозами. Российский вестник акушера-гинеколога 2003; 5: 5-8.
 9. Игитова М. Е., Григорьева Е. Е., Гольцова Н. П., Селиванов Е. В., Ожиганова Н. Н. Неспецифическое внутрисосудистое воспаление в процессе плацентации. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России; 2008 сентябрь-октябрь 30-02; Москва, Россия. 99-100.
 10. Хонина Н. А., Пасман Н. М., Останин А. А., Черных Е. Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. Акушерство и гинекология 2006; 2:11-5.
 11. Сотникова Н. Ю., Посисеева Л. В., Андиферова Ю. С., Кудряшова А. В., Борзова Н. Ю. Цитокиновый профиль женщин с угрозой невынашивания беременности и его модуляция препаратом дюфастон. Журнал акушерства и женских болезней 2006; LV(2):42-6.
 12. Бурлев В. А., Зайдиева З. С., Тютюнник В. Л., Ильясова Н. А. Системный и локальный ангиогенез у беременных с акушерской патологией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2007; 6(6):55-1.
 13. Бурлев В. А., Зайдиева З. С., Ильясова Н. А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода. Проблемы репродукции 2008; 3:18-2.
 14. Фрейдлин И. С., Назаров П. Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков. Вестник РАМН 1999; 5:28-2.
 15. Herz U., Renz H. Fetomaternale Immunität. Neue Konzepte zur Plastizität des Immunsystems während der Schwangerschaft. Der Gynäkologe 2001; 34:494-2.
 16. Piccini M. P., Maggi E., Romagnani S. Role of hormone-controlled T-cell cytokines in the maintenance of pregnancy. Biochem Soc Trans 2000; 28(2):212-5.
 17. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006.
 18. Старикова Э. А., Амчиславский Е. И., Соколов Д. И., Фрейдлин И. С., Полосухина Е. Р., Барышников А. Ю. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Медицинская иммунология 2003; 5(1-2):39-8.
 19. Mellembakken J. R., Aukrust P., Olafsen M.K., Ueland T., Hestdal K., Videm V. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. Hypertension 2002; 39(1):155-60.
 20. Berkova N., Lemay A., Dresser D.W., Fontaine J.Y., Kerizit J., Goupil S. Haptoglobin is present in human endometrium and shows elevated levels in the decidua during pregnancy. Mol Hum Reprod 2001; 7(8):747-4.

Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода

Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, В. А. Мельников, В. В. Салов, Е. Л. Минеева, И. В. Анпилогова, А. С. Меликбекян, Г. Р. Валеева

Кафедра акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара

Prognostic significance of diagnostic methods of the placental failure and fetus condition

Y. Tesikov, I. Lipatov, V. Melnikov, V. Salov, E. Mineeva, I. Anpilogova, A. Melikbekjan, G. Valeeva

Резюме

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости различных методов диагностики плацентарной недостаточности для выбора оптимальной диагностической комбинации.

Проспективно в ходе рандомизированного исследования в динамике третьего триместра беременности было обследовано 500 беременных женщин, которым с целью выявления плацентарной недостаточности и оценки степени ее тяжести проводилось УЗИ, УЗДГ, КТГ, определение содержания в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD 95+, ФНО α , ФРП, ПЩФ.

Ю. В. Тезиков — кандидат медицинских наук, ассистент;
И. С. Липатов — доктор медицинских наук, профессор;
В. А. Мельников — доктор медицинских наук, профессор;
В. В. Салов — врач акушер-гинеколог;
Е. Л. Минеева — врач акушер-гинеколог;
И. В. Анпилогова — врач акушер-гинеколог;
А. С. Меликбекян — врач акушер-гинеколог;
Г. Р. Валеева — врач педиатр.

Ретроспективно, с учетом гистологической верификации диагноза плацентарной недостаточности и морфофункционального состояния новорожденных, были использованы диагностические тесты клинической эпидемиологии для расчета чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, диагностической точности методов диагностики плацентарной недостаточности.