

DOI 10.37800/RM2021-1-3
УДК 618.39-021.3:618.3-008.6
МРНТИ 76.29.48

НАРУШЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУНОКОМПЛЕКСНЫХ РЕАКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.В. Лоскутова¹, Р.Г. Бичевская²

1. ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»
Украина, Рубежное
2. Коммунальное учреждение «Родильный дом №7»
Украина, Одесса

АННОТАЦИЯ

Изучены функциональная активность моноцитов и концентрация циркулирующих иммунных комплексов в крови беременных с хронической патологией печени и репродуктивными потерями на раннем сроке в анамнезе. У беременных в первом триместре гестации при неблагоприятном преморбидном фоне выявлено снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов, что свидетельствует о снижении функциональной способности макрофагов будущей матери. Наряду с недостаточностью неспецифической резистентности организма у обследованных пациенток отмечалось повышение циркулирующих иммунных комплексов за счет патогенных среднемолекулярных фракций. Наиболее низкие показатели фагоцитарной активности моноцитов и существенное повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов выявлены у пациенток с обострением неалкогольного стеатогепатита, что могло спровоцировать преждевременное прерывание беременности в первом триместре.

Ключевые слова: невынашивание беременности, фагоцитарная активность моноцитов, циркулирующие иммунные комплексы, болезни гепатобилиарной системы

В последнее время все большее внимание уделяют изучению иммунологических аспектов невынашивания беременности (НБ). В основе привычного НБ лежат иммунные реакции клеточного звена в сочетании с изменениями функциональной активности иммунокомпетентных клеток с последующими качественными и количественными нарушениями медиаторов иммунной системы. Одной из причин ранних потерь беременности является недостаточность неспецифической реактивности, а наиболее активными клетками, регулирующими направленность иммунного ответа в организме будущей матери, являются макрофаги. В условиях пониженной общей иммунореактивности беременной макрофаги участвуют в клеточном иммунном ответе и реализуют иммунные реакции [1]. Изменения количественного содержания или функционирования макрофагов может нарушать функции инвазивного цитотрофобласта и плацентарное развитие, что приводит к различным осложнениям беременности, вплоть до ее преждевременного прерывания [2; 3].

При физиологически протекающей беременности в составе иммунных комплексов антитела преобладают над антигенами, поэтому количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) относительно невелико, что обуславливает менее сильный иммунный ответ. При НБ отмечается резкое увеличение титров антител к антигенам эмбриона, плаценты и снижение активности комплемента [3; 6]. Выведение ЦИК из организма происходит с помощью различных клеточных, биохимиче-

ских и ферментативных процессов, в том числе системы мононуклеарных и тканевых фагоцитов. При эффективной работе фагоцитов даже высокое содержание ЦИК не вызывает существенного отложения иммунных комплексов, а при недостаточной активности или парализованном фагоцитозе может развиваться иммунокомплексная реакция, которая вызывает острый эндотелиоз [5; 6].

В настоящее время заболевания гепатобилиарной системы (ГБС), в том числе у женщин фертильного возраста, крайне распространены [4; 11; 12]. Во время беременности функциональные резервы печени мобилизуются для обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом. Структурные и функциональные изменения печени, которые имелись до беременности, но клинически не проявлялись, во время беременности могут манифестироваться в патологический процесс со стороны самой печени или привести к развитию акушерских осложнений – в первую очередь, гестозов, НБ, плацентарной недостаточности [4; 13]. Ряд авторов [11; 12; 14] отмечает взаимосвязь между нарушением функции печени в I-м триместре беременности и высокой частотой НБ. Хронический процесс в печени свидетельствует о несостоятельности системы неспецифической защиты [4; 15].

Целью проведенного исследования было определить функциональную активность моноцитов и уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови беременных с хронической патологией печени и репродуктивными потерями в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 57 беременных женщин фертильного возраста (средний возраст $28,5 \pm 2,7$ лет) с гестационным сроком 8-11 недель. У всех обследованных в анамнезе имели место ранние самопроизвольные выкидыши.

У наблюдаемых женщин диагностирована хроническая патология ГБС: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – у 28 женщин (49,1%), стеатоз печени – у 29 женщин (50,9%); при этом у большинства (41 пациентка – 71,9%) выявлен хронический некалькулезный холецистит с дискинезией желчевыводящих путей. Среди обследованных у 19 пациенток (67,9%) хронические заболевания ГБС находились в стадии клинической и лабораторной ремиссии, у остальных – в стадии умеренного обострения или нестойкой ремиссии. Диагноз хронической патологии ГБС был верифицирован с помощью инструментальных (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) и клинико-лабораторных методов исследования [10].

Из исследования были исключены женщины с антифосфолипидным синдромом, воспалительными процессами в матке и придатках в фазе обострения, дисгормональными нарушениями, инфицированные TORCH-комплексом, вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, а также пациентки с алкогольной интоксикацией и токсическим поражением печени.

Группу контроля составили 23 женщины с физиологической беременностью с аналогичным сроком гестации, без хронической патологии ГБС. У всех женщин беременность была повторной, предыдущие беременности заканчивались в срок родами здоровых младенцев.

Исследование фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) осуществляли чашечковым методом, с подсчетом показателей: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП) [7]. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 Да [9]. Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно-, средне- и мелкомолекулярных иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [8].

Полученные цифровые данные были обработаны с помощью математического анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ (Statistica), рассчитанных на обработку медицинской информации. В анализе результатов использовано нормальное распределение случайной величины с критерием Стьюдента для определения возможных пределов погрешности (в виде $M \pm m$, где M - среднее значение показателя, m - стандартная ошибка среднего значения).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во время беременности особое значение приобретает система врожденного иммунитета, одними из основных звеньев которой является фагоциты (моноциты и нейтрофилы). У обследованных женщин с физиологическим течением беременности в I-м триместре гестации (группа контроля) уровень моноцитов составлял в среднем $(6,8 \pm 0,5)\%$, а абсолютное количество – $(0,49 \pm 0,05)$ г/л. Таким образом имела место тенденция к увеличению показателей, однако их уровни достоверно не отличались от показателей у небеременных женщин ($P < 0,05 - 0,001$).

У женщин с НБ в анамнезе и хроническими заболеваниями ГБС содержание моноцитов в периферической крови в I-м триместре гестации составляло $(2,7 \pm 0,1)\%$, абсолютное количество – $(0,31 \pm 0,02)$ г/л, что было меньше аналогичных показателей у женщин с физиологической беременностью в среднем в 2,52 раза ($P < 0,001$) и 1,58 раза ($P < 0,001$) соответственно. При физиологической гестации количество моноцитов в периферической крови увеличивается, поскольку главными клетками иммунной системы будущей матери становятся не лимфоциты, а моноциты, что свидетельствует об адаптации иммунной системы организма к новому состоянию [1; 6].

У женщин с физиологически протекающей беременностью показатели ФАМ имели тенденцию к повышению, но достоверно не отличались от показателей у небеременных (табл. 1). В I-м триместре гестации у женщин с отягощенным преморбидным фоном наблюдалось снижение показателей ФИ и ФЧ по сравнению с аналогичными показателями при физиологической беременности в 1,24 раза ($P < 0,001$) и 1,14 раза ($P < 0,05$) соответственно. Значение ИА у пациенток с НБ снижалось в среднем в 1,19 раза относительно показателя физиологической беременности ($P < 0,05$). В периоде гестации выраженные изменения отмечались в отношении ИП, причем у пациенток с отягощенным преморбидным фоном этот показатель уменьшался в 1,18 раза от значения при физиологической беременности ($P < 0,001$), тогда как у здоровых беременных – сохранялся в пределах нормы ($P = 1,0$) (табл. 1). В то же время наиболее выраженные изменения параметров ФАМ выявлены у женщин с наличием обострения НАСГ (синдром правого подреберья, диспептический и астенический синдромы): ФИ был в 1,34 раза ниже показателя при физиологическом течении беременности ($P < 0,001$), ФЧ – в 1,25 раза ($P < 0,01$), ИА – в 1,36 раза ($P < 0,01$), ИП – в 1,35 раза ($P < 0,001$); они составляли $(21,9 \pm 0,8)\%$, $3,2 \pm 0,15$, $(11,2 \pm 0,6)\%$ и $(19,8 \pm 0,8)\%$ соответственно. В наших исследованиях установлено, что в группе пациенток с НБ в анамнезе (5 человек – 8,8%), у которых обнаружены максимально низкие значения индексов неспецифической резистентности, особенно ФЧ и ИП, в течение следующих 1-2 недель были диагностированы ранние выкидыши. Необходимо отметить, что у всех женщин с ранним выкидышем отмечалось обострение НАСГ. Таким образом, ФАМ у женщин с физиологической беременностью имела лишь тенденцию к возрастанию, тогда как у женщин с НБ в анамнезе и хроническими заболеваниями ГБС в I-м триместре гестации показатели, характеризующие состояние функциональной способности фагоцитов, существенно снижались, что свидетельствует о несостоятельности неспецифической резистентности у пациенток с патологией печени.

В результате исследования у женщин с физиологической беременностью в I-м триместре гестации содержание ЦИК в сыворотке крови увеличивалось до $(2,10 \pm 0,09)$

г/л, что было выше нормы в 1,12 раза ($P=0,09$) и связано с формированием иммунологической толерантности, в результате чего появляются аутоантитела. У пациенток с отягощенным преморбидном фоном в период беременности уровень ЦИК в сыворотке крови возрастал в среднем в 1,46 раза от значения при физиологической беременности ($P<0,0001$) (табл. 2). Необходимо отметить, что у большинства обследованных (35 женщин - 61,4%) с репродуктивными потерями в анамнезе кратность увеличения ЦИК была существенной (1,92-2,02 раза; $P<0,001$). Наиболее высокое содержание ЦИК в крови выявлялось у женщин с наличием клинико-лабораторных признаков обострения НАСГ.

Размер ЦИК является главным фактором, имеющим значение для проявлений их патогенных свойств. При этом мелкомолекулярные иммунные комплексы хуже всех активируют комплемент, поэтому могут длительно циркулировать в кровотоке и, как следствие, возможно повышение вероятности отложения их в различных тканях [2; 5]. Изучение молекулярного состава ЦИК показало незначительное снижение крупномолекулярных ЦИК в процентном исчислении (в 1,09 раза; $P=0,12$) и сохранение их количества (в абсолютном исчислении) у женщин с физиологической беременностью. При физиологической беременности уровень средне- и мелкомолекулярных фракций ЦИК в относительном исчислении сохранялся в пределах нормы, хотя прослеживалась четкая тенденция к повышению количества данных показателей. Так, содержание иммунных комплексов среднего размера превышало норму в 1,19 раз ($P<0,05$), мелкого размера – в 1,23 раза ($P<0,05$). Таким образом, увеличение концентрации ЦИК у женщин с физиологической беременностью происходит пропорционально увеличению всех фракций иммунных комплексов (табл. 2).

Существенное увеличение содержания ЦИК в крови отмечалось у беременных женщин с НБ в анамнезе и хронической патологией ГБС. При этом, уровень общих ЦИК повышался почти в полтора раза ($P<0,001$) от показателя при физиологической беременности. У этих пациенток наблюдался дисбаланс фракционного состава иммунных комплексов в сыворотке крови (относительное содержание), преимущественно за счет повышения среднемолекулярной фракции ЦИК (в 1,29 раза; $P<0,001$), тогда как мелкомолекулярные не превышали верхнюю границу ($P=0,50$) от показателей при физиологической беременности. Анализ крупномолекулярных иммунных комплексов показал, что у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе отмечалось изменение содержания только в относительных величинах (снижение в 1,36 раза; $P<0,001$), тогда как их количество сохранялось на верхней границе нормы ($P=0,45$) (табл. 2).

Наиболее существенно увеличивалась концентрация ЦИК в сыворотке крови (до $(3,23\pm 0,11)$ г/л) у беременных с обострением НАСГ, что превышало показатель при физиологической беременности в среднем в 1,54 раза ($P<0,001$), что может указывать на склонность у этих пациенток к развитию иммунопатологических реакций.

Абсолютное количество ЦИК увеличивалось во всех фракциях, особенно патогенных средне- и мелкомолекулярных. Концентрация среднемолекулярных иммунных комплексов в крови составляла $(1,41\pm 0,07)$ г/л, а ЦИК мелкого размера – в среднем $(0,83\pm 0,05)$ г/л, что превышало содержание при физиологической беременности в два раза ($P<0,001$) и в 1,57 раза ($P<0,001$) соответственно. Уровень крупномолекулярных ЦИК в крови больных с обострением НАСГ недостоверно (в 1,12 раза; $P=0,08$) превышал их количество у здоровых беременных. Иммунные комплексы в норме поглощаются фагоцитами и разрушаются ими, а метаболизм ЦИК происходит в печени с последующей элиминацией из организма. Вследствие избыточного накопления ЦИК, активации комплемента и лизосомальных ферментов в различных тканях происходят воспалительные процессы и общая интоксикация организма.

ВЫВОДЫ

1. В первом триместре периода гестации происходит повышение количества моноцитов в крови женщины, однако у женщин с репродуктивными потерями в раннем сроке (невынашивание беременности) на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы (стеатоз и неалкогольный стеатогепатит) отмечалось снижение относительного содержания клеток моноцитарного ряда.

2. Активации функциональной способности макрофагов (по показаниям фагоцитарной активности моноцитов) принадлежит важная роль в регуляции иммунного ответа будущей матери в период гестации, тогда как снижение их возможностей (особенно фагоцитарного числа и индекса переваривания) может способствовать преждевременному прерыванию беременности на раннем сроке.

3. При физиологической беременности выявлено недостоверное увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови с сохранением их фракционного состава (относительное исчисление) и пропорциональным увеличением их количества (абсолютное содержание). У женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и наличием хронических заболеваний гепатобилиарной системы в первом триместре гестации отмечалось существенное повышение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови за счет наиболее патогенных среднемолекулярных фракций.

4. Наличие обострения хронической патологии печени (неалкогольного стеатогепатита) существенно влияет на показатели иммунологического гомеостаза во время беременности – резкое повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов с дисбалансом их молекулярного состава на фоне недостаточности неспецифической резистентности организма (снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов).

Таблица 1.— Показатели моноцитов та ФАМ у женщин в первом триместре беременности ($M \pm m$)

показатели	норма	Обследованные женщины (n= 80)		P
		физиологическая беременность (n = 23)	невынашивание беременности (n = 57)	
Моноциты, % абс.	4,0±0,6 0,29±0,04	6,8±0,5* 0,49±0,05***	2,7±0,1** 0,31±0,02	<0,001 <0,001
ФИ, %	28,6±0,8	29,4±1,3	23,7±1,1***	<0,001
ФЧ	4,0±0,15	4,0±0,2	3,5±0,18*	<0,05
ИА, %	14,0±0,6	15,1±0,7	12,7±1,0	<0,05
ИП, %	26,5±0,8	26,8±0,9	22,7±1,0***	<0,001

примечание: достоверность разницы показателей рассчитывалась между нормой и беременными при <0,05 - *, <0,01 - ** и *** - <0,001; P – достоверность между группами обследованных

Таблица 2. — Концентрация циркулирующих иммунных комплексов и их фракционного состава в сыворотке крови у женщин в первом триместре гестации ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	норма	Обследованные женщины (n= 80)		P
		Физиологическая беременность (n = 23)	Невынашивание беременности (n = 57)	
ЦИК общ. г/л	1,88±0,09	2,10±0,09	3,06±0,12	< 0,001
крупно-молекулярные % г/л	45,5±1,9 0,86±0,05	41,6±1,6 0,87±0,07	30,6±1,4 0,94±0,06	< 0,001 = 0,45
средне-молекулярные, % г/л	31,5±1,5 0,59±0,02	33,4±1,2 0,70±0,05*	43,1±1,4 1,32±0,09	< 0,001 < 0,001
мелко-молекулярные, % г/л	23,0±1,3 0,43±0,02	25,0±1,4 0,53±0,05*	26,3±1,3 0,80±0,07	= 0,50 < 0,001

примечание: достоверность разницы показателей рассчитывалась между нормой и беременными при <0,05 - *; P – достоверность между группами обследованных

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Batrak N. V., Malyishkina A. I., Sotnikova N. Yu., Kroshkina N. V. Faktoryi riska i immunologicheskie mehanizmyi ugrozyi preryivaniya beremennosti rannih srokov i privyichnogo nevyinashivaniya: monografiya. Ivanovo, 2020. 120 s.
2. Bobrov S. A., Belyaeva M. A. International Scientific and Practical Conference World science. 2015. T. 2. № 3 (3). S. 18-21.
3. Veropotvelyan N. P., Veropotvelyan P. N. Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa. 2015. № 4 (40). S. 84-92.
4. Golyanovskiy O. V., Zhuravlova L. A., SavonIk A. O. Perinatologiya ta ftiziatryia. 2016. №3(67). S.23-27.
5. Dzhumanyazov S. S., Yusupova M. A. Avitsenna. 2019. № 28. S. 10-13.
6. Dobrohotova Yu. E., Gankovskaya L. V., Bahareva I. V., Svitich O. A., Malushenko S. V. i dr. Akusherstvo i ginekologiya. 2016. № 7. S. 5-10.
7. Frolov V. M., Peresadin N. A., Gavrilova L. A. Laboratornoe delo. 1990. № 9. S. 27-29.
8. Frolov V. M., Peresadin N. A., Boychenko P. K. Vrachebnoe delo. 1990. № 6. S. 116 -118.
9. Frolov V. M., Peresadin N. A., Ryichnev V. E. Laboratornoe delo. 1986. № 3. S. 159-161.
10. Hobzey M.K., Harchenko N.V. ta insh. Unifikovaniy klinichniy protokol pervinnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoyi) medichnoyi dopomogi: nealkogolniiy steatogepatit. Zatverdzheno nakazom MOZ Ukrayini 06 listopada 2014 roku # 826. Kiyiv, 2014. 37 s.
11. García-Romero C. S., Guzman C., Cervantes A., Cerbón M. Ann Hepatol. 2019. №18(4). P.553-562.
12. Geenes V, Williamson C. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015. №29(5). P.612-624.
13. Ma K, Berger D, Reau N. Clin Liver Dis. 2019. №23(2). P.345-361.
14. Mikolasevic I., Filipec-Kanjazaj T., Jakopcic I. et al. Med Sci Monit. 2018. №24. P.4080-4090.
15. Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. J Hepatol. 2016. №64(4). P.933-945.

ТҮЙІНДЕМЕ

**ТУА БІТКЕН ИММУНИТЕТТІҢ БҰЗЫЛУЫ ЖӘНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬДЫ
ПАТОЛОГИЯ АЯСЫНДА ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ИММУНОКОМПЛЕКСТІ
РЕАКЦИЯЛАРДЫҢ АУЫРЛЫҒЫ****И. В. Лоскутова¹, Р.Г. Бичевская²**

1. «Луганск мемлекеттік медицина университеті» мемлекеттік мекемесі,
Украина, Рубежное

2. «№7 перзентхана» коммуналдық мекемесі,
Украина, Одесса

Моноциттердің функционалды белсенділігі және созылмалы бауыр патологиясы бар жүкті әйелдердің қанындағы айналымдағы иммундық кешендердің концентрациясы және ерте кезеңдегі репродуктивті шығындар зерттелді. Жүкті әйелдерде гестацияның бірінші триместрінде қолайсыз преморбидті фонда моноциттердің фагоцитарлық белсенділігінің төмендеуі анықталды, бұл болашақ ананың макрофагтарының функционалды қабілетінің төмендеуін көрсетеді. Организмнің спецификалық емес резистенттілігінің жеткіліксіздігімен қатар, тексерілген пациенттерде патогенді орташа молекулалы фракциялар есебінен айналымдағы иммундық кешендердің жоғарылауы байқалды. Моноциттердің фагоцитарлық белсенділігінің ең төмен көрсеткіштері және айналымдағы иммундық кешендер концентрациясының едәуір артуы алкогольсіз стеатогепатиттің өршуі бар пациенттерде анықталды, бұл бірінші триместрде жүктіліктің мерзімінен бұрын тоқтатылуына әкелуі мүмкін.

Түйін сөздер: жүктілікті көтере алмау, моноциттердің фагоцитарлық белсенділігі, айналымдағы иммундық кешендер, гепатобилиарлық жүйе аурулары

SUMMARY

DISORDER OF INNATE IMMUNITY AND THE SEVERITY OF IMMUNOCOMPLEX REACTIONS IN PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE AGAINST THE BACKGROUND OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY

I.V. Loskutova¹, R.G. Bichevskaya²

1. State Institution «Luhansk State Medical University»,
Ukraine, Rubezhnoye
2. Municipal institution «Maternity hospital No. 7»,
Ukraine, Odessa

The functional activity of monocytes and the concentration of circulating immune complexes in the blood of pregnant women with chronic liver disease and early reproductive losses were studied. In pregnant women in the first trimester of gestation with an unfavorable premorbid background, a decrease in the phagocytic activity of monocytes was revealed, which indicates a decrease in the functional ability of the macrophages of the future mother. Along with the lack of nonspecific resistance of the body, the examined patients showed an increase in circulating immune complexes due to pathogenic medium-molecular fractions. The lowest indicators of monocyte phagocytic activity and a significant increase in the concentration of circulating immune complexes were found in patients with exacerbation of non-alcoholic steatohepatitis, which could provoke premature termination of pregnancy in the first trimester.

Key words: *miscarriage, phagocytic activity of monocytes, circulating immune complexes, diseases of the hepatobiliary system*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лоскутова Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой интенсивной терапии, неотложных состояний и анестезиологии ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»,
г.Рубежное, Украина
e-mail: loskutovai@mail.ua
тел. моб. +380502626946
адрес: улица Казацкая, дом 51; город Кременная, Луганская область, Украина, 92905

Бичевская Розалия Газизьяновна

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременных Коммунального учреждения «Родильный дом №7»,
г.Одесса, Украина
e-mail: rozaliiabichevska@gmail.com
тел. моб. +380503475373
адрес: улица Академика Вильямса, дом 43, город Одесса, Одесская область, Украина, 65000