

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ ЖІНОК З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

**А. П. Григоренко, О. Г. Шиманська-Горбатюк, Н. С. Шатковська, В. Ю. Онишко**

*Кафедра акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти (зав. – доцент А. П. Григоренко), Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Хмельницький.*

### IMMUNOLOGIC SPECIALITY IN PREGNANT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY AND PREECLAMPSIA

**A. P. Grigorenko, O. G. Shymanska-Horbatyuk, N. S. Shatkovska, V. Y. Onishko**

#### SUMMARY

Investigation of immunological speciality in 56 pregnant women with fetoplacental insufficiency and preeclampsia was carried out. The immunological investigation showed dysfunction between immunological data in women which had fetoplacental insufficiency and preeclampsia. This dysfunction is in direct connections from the stage of pre-eclampsia's heaviness. High functional activities T cells in pregnant women with fetoplacental insufficiency and severe pre-eclampsia intensifies manifestations of autoimmune endogen intoxication, which need intensive treatment.

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**А. П. Григоренко, О. Г. Шиманская-Горбатюк, Н. С. Шатковская, В. Е. Онишко**

#### РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження іммунологічного статусу у 56 вагітних з фетоплацентарною недостатністю на фоні преєклампсії і 23 здорових вагітних. Виявлено дисфункцію показателів клітинного імунітету у жінок з ФПН на фоні преєклампсії, яка прямо пропорційна ступеню тяжкості преєклампсії. Висока функціональна активність Т-імунітету у вагітних з ФПН на фоні важкої преєклампсії посилює явище аутоімунної ендогенної інтоксикації, яка, в свою чергу, потребує інтенсивного лікування.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, іммунологічний статус, преєклампсія.

За останні роки накопичилися дані дослідження особливостей плацентарної недостатності при різних патологічних станах вагітності [2, 3, 4], в тому числі на фоні преєклампсії. В основі формування фетоплацентарної недостатності (ФПН) при даній патології лежать порушення компенсаторних механізмів плаценти на тканинному, клітинному та субклітинному рівнях [1, 5, 7]. І якщо на сьогодні доведено, що імунний супресивний механізм при фізіологічному перебігу вагітності пов'язаний з домінуючим Th2 (гуморальним) типом імунної відповіді [7], то перехід до переважно клітинного імунітету (Th1) є згубним для вагітності [7, 8] і характерний для преєклампсії з гіперпродукцією мононуклеарів, які викликають ендотеліальну дисфункцію з порушенням неспецифічної ланки імунної системи [5]. У вагітних з преєклампсією збільшується рівень NK-клітин (CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>), які викону-

ють контрольну функцію за інвазією трофобласта та ростом плаценти [1]. Преєклампсія супроводжується підвищенням рівня CD8<sup>+</sup> та зниженням CD4<sup>+</sup>, порушуються процеси інфільтрації інвазивними трофобластами ділянок спіральних артерій міометрія, які виключно пов'язані з їх апоптозом [7, 8].

Метою дослідження було вивчення стану клітинної та гуморальної ланки імунітету у вагітних з фетоплацентарною недостатністю на фоні преєклампсії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 56 вагітних з фетоплацентарною недостатністю на фоні преєклампсії. Діагноз ФПН підтверджено ультразвуковими дослідженнями (включаючи доплерометрію), а також за допомогою непрямої кардіотокографії.

У 13 вагітних спостерігалась ФПН на фоні преєклампсії середнього ступеню важкості (I

група), у 20 – ФПН на фоні важкої прееклампсії з порушенням мозкового кровообігу (II група). Контрольна група складалась з 23 жінок з нормальним перебігом вагітності. Строк гестації на момент пологорозрішення у жінок I групи склав  $38,2 \pm 1,2$  тижнів, в II групі –  $36,4 \pm 0,9$  тижнів, в контрольній групі –  $39,0 \pm 1,5$  тижнів.

Програма імунологічних досліджень включала визначення популяційного та субпопуляційного складу імунокомпонентних клітин крові методом непрямой імунофлюорисценції з використанням моноклональних антитіл фірми «Сорбент-ЛТД» (Москва) в день проведення кесаревого розтину та на 2-3 добу після операції. Ідентифікували вміст клітин, що несуть диференціальні антигени лейкоцитів людини до кластерів диференцировки (CD) лімфоцитів  $CD3^+$  (Т-лімфоцити),  $CD4^+$  (Т-лімфоцити хелпери) (індуктори),  $CD16^+$  (натуральні кілери),  $CD22^+$  (В-клітини) в абсолютних та відносних показниках. Визначали імунорегуляторний індекс ( $IPI-CD4^+/CD8^+$ ) як співвідношення хелперної та супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів. Вміст сироваткових

імуноглобулінів класів А, М, G визначали методом радіальної імунодифузії в агарі за Манчіні [6].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено методом варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниць середніх величин розраховували t-критерій Стьюдента-Фішера. Різниця вважалась достовірною при значенні  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин показав (табл. 1), що абсолютні показники лейкоцитів у жінок з ФПН на фоні прееклампсії були достовірно вищими на 14,36 та 16,34% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем. Рівень лімфоцитів знижувався на 23,37 та 28,81% ( $p < 0,05$ ).

Знижувався рівень  $CD3^+$  на 19,61 та 57,85% ( $p < 0,05$ ),  $CD4^+$  – на 52,95 та 31,38% ( $p < 0,05$ ),  $CD8^+$  – на 39,13 та 60,86%. Імунорегуляторний індекс підвищувався на 17,92 та 11,3% ( $p < 0,05$ ). Вміст  $CD16$  був підвищений у жінок II групи на 46,88% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

**Абсолютні показники субпопуляційного складу лімфоцитів у вагітних жінок з ФПН на фоні прееклампсії ( $M \pm m$ )**

Показники імунограми x $10^9$ /л	ФПН на фоні прееклампсії II ст. (I гр.) n=13	ФПН на фоні прееклампсії III ст. (II гр.) n=20	Контрольна група n=23	p
Лейкоцити	$9,75 \pm 0,56$	$9,98 \pm 0,63$	$8,35 \pm 0,45$	1-к $< 0,05$ 2-к $< 0,05$
Лімфоцити	$1,41 \pm 0,08$	$1,31 \pm 0,05$	$1,84 \pm 0,04$	1-к $< 0,05$ 2-к $< 0,05$
$CD3^+$	$0,82 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,02$	1-к $< 0,05$ 2-к $< 0,05$
$CD4^+$	$0,24 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$	1-к $< 0,05$ 2-к $< 0,05$
$CD8^+$	$0,18 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,02$	1-к $< 0,05$ 2-к $< 0,05$
$CD4^+/CD8^+$	$1,34 \pm 0,06$	$1,24 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,02$	1-к $< 0,05$ 2-к $< 0,05$
$CD16^+$	$0,18 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$	1-к $> 0,05$ 2-к $< 0,05$
$CD22^+$	$0,12 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,03$	1-к $> 0,05$ 2-к $> 0,05$

Відносні показники (табл. 2) лімфоцитів у вагітних жінок з ФПН на фоні прееклампсії були знижені на 34,37 та 40,45% ( $p < 0,05$ ),  $CD3^+$  знижувались у

жінок з важкою прееклампсією на 40,82% ( $p < 0,05$ ). Підвищувались  $CD16^+$  на 48,96 та 14,52% ( $p < 0,05$ ),  $CD22^+$  у жінок другої групи – на 28,83% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

## Відносні показники субпопуляційного складу лімфоцитів у вагітних жінок з преєклампсією (M±m)

Показники імунограми %	ФПН на фоні преєклампсії		Контрольна група n=23	p
	II ст. (I гр.) n=13	III ст. (II гр.) n=20		
Лімфоцити	14,46±1,90	13,12±1,58	22,03±0,56	1-к <0,05 2-к <0,05
CD3 <sup>+</sup>	58,15±1,35	32,82±1,12	55,45±0,56	1-к >0,05 2-к <0,05
CD4 <sup>+</sup>	17,20±1,42	26,70±1,22	27,70±1,44	1-к <0,05 2-к >0,05
CD8 <sup>+</sup>	12,76±1,18	21,37±0,98	25,00±0,85	1-к <0,05 2-к <0,05
CD16 <sup>+</sup>	12,76±1,32	24,42±0,82	9,23±0,98	1-к <0,05 2-к <0,05
CD22 <sup>+</sup>	8,51±1,41	11,45±0,91	8,15±0,74	1-к >0,05 2-к <0,05

Аналіз показників гуморальної ланки (табл. 3) показав, що суттєвих змін у вагітних з ФПН на фоні преєклампсії не спостерігалось.

Таблиця 3

## Показники гуморального імунітету у вагітних жінок з ФПН на фоні преєклампсії (M±m)

Показники імунограми	Одиниці виміру	ФПН на фоні преєклампсії		Контрольна група n=23	p
		II ст. (I гр.) n=13	III ст. (II гр.) n=20		
V-CD22 <sup>+</sup>	%	8,51±1,41	11,45±0,91	8,15±0,74	1-к >0,05 2-к <0,05
Імуноглобуліни: IgA	г/л	1,59±0,09	1,30±0,07	1,48±0,05	1-к >0,05 2-к >0,05
IgM	г/л	1,40±0,05	1,35±0,07	1,47±0,09	1-к >0,05 2-к >0,05
IgG	г/л	11,13±0,45	11,11±0,36	11,37±0,15	1-к >0,05 2-к >0,05
IgA+ IgM+ IgG/ CD22 <sup>+</sup>		1,65±0,15	1,20±0,11	1,74±0,13	1-к >0,05 2-к <0,05
IgA/CD22 <sup>+</sup>		0,18±0,04	0,11±0,03	0,18±0,02	1-к >0,05 2-к >0,05
IgM/CD22 <sup>+</sup>		0,16±0,05	0,11±0,01	0,16±0,03	1-к >0,05 2-к >0,05
IgG/CD22 <sup>+</sup>		1,30±0,03	0,97±0,02	1,39±0,01	1-к >0,05 2-к <0,05

Таким чином, у вагітних з ФПН на фоні преєклампсії спостерігається пригнічення клітинного імунітету в порівнянні зі здоровими жінками. У жінок з ФПН на фоні важкої преєклампсії в порівнянні зі здоровими вагітними прогресує явище аутоімунної агресії з

підвищенням абсолютних показників лімфоцитів, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> та CD16<sup>+</sup>. Такі жінки потребують інтенсивного лікування ендотоксикозу з використанням плазмозамінників (рефортан, стабізол, гелофузин) та корекції фетоплацентарної недостатності.

## ВИСНОВКИ

Дисфункція показників клітинного імунітету у жінок з ФПН на фоні прееклампсії прямо пропорційна ступеню важкості прееклампсії.

Висока функціональна активність Т-імунітету у вагітних з ФПН на фоні важкої прееклампсії підсилює явище аутоімунної ендогенної інтоксикації, яка, в свою чергу, потребує інтенсивного лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арабі Х. Р. Імунологічні аспекти змін при пізньому гестозі у вагітних та шляхи їх корекції за допомогою системної ензимотерапії : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Арабі Х. Р. ; Харк. держ. мед. університет. – Харків, 2000. – 28 с.

2. Грищенко В. І. Стан клітинної ланки імунітету та цитокінового профілю у вагітних з раннім гестозом / В. І. Грищенко, І. О. Кудрєвич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 5. – С. 67–70.

3. Маланчин І. М. Функціональний стан системи мати-плацента-плід у вагітних з прееклампсією / І. М. Маланчин // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 382–384.

4. Новый підхід до профілактики плацентарної недостатності у жінок з ожирінням / Б. М. Венцківський, М. Є. Яроцький, В. О. Товстановська [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 87–88.

5. Павлов О. В. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления / О. В. Павлов, С. А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53, Вып. 1. – С. 89–97.

6. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare, J. Haromans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235–239.

7. Rein D. T. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T (helper) cells in patients with preeclampsia / D. T. Rein, T. Schondorf, U. J. Gohring // J. Reprod. immunol. – 2002. – № 54. – P. 133–142.

8. Wilczynski J. R. Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia / J. R. Wilczynski, H. Tchorzewski, M. Banasik // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 109. – P. 8–15.