

Нейроімунноендокринні маркери прогнозування преєклампсії

Д. Є. Барковський

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

вагітність, преєклампсія, гомеостаз, нейроендокринна система, інсуліно-резистентність, імунна система, цитокіни.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 302–308

DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151718

E-mail: dmitro.barkovsky@gmail.com

Мета роботи – встановити особливості нейроендокринної регуляції гомеостазу та імунної системи жінки в 1 триместрі вагітності, що ускладнена преєклампсією, та визначити прогностичні критерії цього акушерського ускладнення.

Матеріали та методи. Здійснили динамічне спостереження за перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду у 294 першовагітних від ранніх термінів гестації (7–8 тижнів). Із них відібрали 46 жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією та які сформували клінічні групи: 1 – 32 вагітні з преєклампсією легкого ступеня; 2 – 14 вагітних із преєклампсією важкого ступеня. Контрольна група – 48 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. У сироватці крові вагітних клінічних груп у 1 (10–14 тижнів), 2 (23–26 тижнів) та 3 (32–35 тижнів) триместрах методом ІФА визначили концентрацію адренкортикотропного гормону, β-ендорфіну, кортизолу, інсуліну, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну, α-фетопротеїну; імунофлуоресцентним методом із використанням моноклональних антитіл встановили концентрації лімфоцитів і маркерів їхньої активації (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95, HLA DR).

Результати. У жінок із преєклампсією легкого ступеня нейроендокринна регуляція гомеостазу набуває розладів від 1 триместру вагітності (первинна плацентарна недостатність, пригнічення стрес-реалізуючої функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, розвиток інсулінорезистентності), що свідчить про дизадаптацію організму жінки до вагітності. У 1 триместрі стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із преєклампсією, незалежно від ступеня її тяжкості, характеризується дисбалансом продукції гормонів, що свідчить про розвиток первинної плацентарної недостатності.

Висновки. У жінок із преєклампсією легкого ступеня вже у 1 триместрі вагітності відбувається дисбаланс імунної системи, а саме відносно збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів при одночасному зниженні їхньої функціональної активності, особливо Т-хелперів 2 типу, що супроводжується зменшенням продукції протизапальних цитокінів. У жінок із преєклампсією важкого ступеня вже в 1 триместрі вагітності знижені кількісні показники неспецифічного і клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR) при одночасному підвищенні величини імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та функціональної активності Т-хелперів 1 типу на тлі пригнічення активності Т-хелперів 2 типу.

Ключевые слова:

беременность, преэклампсия, гомеостаз, нейроэндокринная система, инсулино-резистентность, иммунная система, цитокины.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 302–308

Нейроиммуноэндокринные маркеры прогнозирования преэклампсии

Д. Е. Барковский

Цель работы – установить особенности нейроэндокринной регуляции гомеостазу и иммунной системы женщины в 1 триместре беременности, осложненной преэклампсией, и установить прогностические критерии возникновения данного акушерского осложнения.

Материалы и методы. Проведено динамическое наблюдение за течением беременности, родов и послеродового периода у 294 первобеременных с ранних сроков гестации (7–8 недель). Из них отобраны 46 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией и которые сформировали клинические группы: 1 – 32 беременных с преэклампсией легкой степени; 2 – 14 беременных с преэклампсией тяжелой степени. Контрольная группа – 48 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности. В сыворотке крови беременных клинических групп наблюдения в 1 (10–14 недель), 2 (23–26 недель) и 3 (32–35 недель) триместрах методом ИФА установлена концентрация адренкортикотропного гормона, β-эндорфина, кортизола, инсулина, плацентарного лактогена, хорионического гонадотропина, α-фетопротеина; иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител определена концентрация лимфоцитов и маркеров их активации (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95, HLA DR).

Результаты. У женщин с преэклампсией легкой степени нейроэндокринная регуляция гомеостазу нарушается с 1 триместра беременности, что проявляется формированием первичной плацентарной недостаточности, угнетением стресс-реализующей функции гипоталамо-гипофизарной системы, развитием инсулинорезистентности и свидетельствует о дизадаптации организма женщины к беременности. В 1 триместре состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с преэклампсией, независимо от степени ее тяжести, характеризуется дисбалансом продукции гормонов, что указывает на развитие первичной плацентарной недостаточности.

Выводы. У женщин с преэклампсией легкой степени уже в 1 триместре беременности развивается дисбаланс иммунной системы в виде относительного увеличения общего количества Т-лимфоцитов при одновременном снижении их функциональной активности, особенно Т-хелперов 2 типа, что сопровождается уменьшением продукции противовоспалительных цитокинов. У женщин с преэклампсией тяжелой степени уже в 1 триместре беременности снижены количественные показатели неспецифического и клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR) при одновременном повышении величины иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) и функциональной активности Т-хелперов 1 типа на фоне угнетения активности Т-хелперов 2 типа.

Neuroimmunoendocrinal markers of prediction of preeclampsia

D. Ye. Barkovskyi

Objective: to establish the features of neuroendocrine regulation of homeostasis and the immune system of a woman in the 1st trimester of pregnancy complicated by preeclampsia, and to establish prognostic criteria for the occurrence of this obstetric complication.

Materials and methods. A dynamic observation of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period was carried out in women pregnant for the first time from the early stages of gestation (7–8 weeks); of these, 46 women were selected for whom the pregnancy was complicated by preeclampsia and who formed the following clinical groups: the 1st group – 32 pregnant women with mild preeclampsia; the 2nd group – 14 pregnant women with severe preeclampsia. The control group – 48 somatically healthy pregnant women with the physiological course of pregnancy. In the serum of pregnant clinical observation groups in the 1st (10–14 weeks), in the 2nd (23–26 weeks) and in the 3rd trimesters (32–35 weeks), the concentration of adrenocorticotropic hormone, β -endorphin was determined by ELISA, cortisol, insulin, placental lactogen, human chorionic gonadotropin, α -fetoprotein; the concentration of lymphocytes and markers of their activation (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95, HLA DR) was determined by the immunofluorescence method using monoclonal antibodies.

Results. For the women with the preeclampsia of the 1st degree the neuroendocrinal regulation of homeostasis is broken in the 1st trimester of pregnancy with creation of primary placental insufficiency, oppression of the stress-realizing function of the hypothalamo-pituitary system, development of insulin resistance, that as a whole testifies about dysadaptation of an organism of the women in the 1st trimester of pregnancy. In the 1st trimester the state of the fetoplacental complex for the pregnant women with preeclampsia, regardless of the degree of severity, is characterized by the dysbalance of hormones production, which testifies to development of primary placental insufficiency.

Conclusions. For the women with preeclampsia of mild degree dysbalance of the immune system develops already in the 1st trimester of pregnancy as relative augmentation of total of T-lymphocytes with simultaneous decrease of their functional activity, particularly T-helpers of the 2nd type, which is accompanied by the decrease of anti-inflammatory cytokines production. For the women with preeclampsia of serious degree the quantitative parameters of non-specific and cellular immunity (CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR) are reduced already in 1st trimester of pregnancy with simultaneous rising of the value of immunoregulatory index (CD4/CD8) and functional activity of T-helpers of the 1st type on the background of the activity oppression of the 2nd type T-helpers.

Key words:

pregnancy, pre-eclampsia, homeostasis, neuroendocrine system, insulin resistance, immune system, cytokines.

Pathologia

2018; 15 (3), 302–308

ПРЕЕКЛАМПСІЯ – небезпечне ускладнення вагітності, що становить загрозу здоров'ю та життю матері й дитини [1–6]. Досягнення медицини ХХ сторіччя з'ясували основні ланки патогенезу гестозу 2 половини вагітності, на підставі яких розроблено численні методи профілактики та лікування цієї акушерської патології [7–12]. Поряд з цим частота гестозу 2 половини вагітності, зокрема преекламписії, не має тенденції до зменшення та посідає провідне місце серед причин материнської та перинатальної смертності [1,3,5]. Це є підґрунтям для розроблення прогностичних маркерів пізнього гестозу, що базуються на пошуку внутрішньо- і міжсистемних кореляцій адаптивних функцій організму вагітної замість визначення окремого специфічного маркера акушерської патології [13–16].

Саме тому науковий пошук необхідно спрямовувати на визначення індивідуальних прогностичних маркерів на основі доклінічної діагностики (у 1 триместрі вагітності) функціональних змін нейроендокринної та імунної систем вагітної [17–21].

Системні зміни імунітету в бік імуносупресії або зниження імунологічної реактивності, котрі притаманні фізіологічній вагітності вже з 1 триместру гестації, відсутні при виникненні преекламписії, затримці внутрішньочеревного розвитку плода та антенатальній загибелі, передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти [22]. При преекламписії відбуваються зміни складу лейкоцитів периферичної крові, які можна порівняти із запальними змінами при сепсисі [23]. Коливання концентрації CD25 і CD8 лімфоцитів у периферичній крові вагітних із преекламписією можуть свідчити про Т-клітинноопосередковані імунологічні реакції у патогенезі гіпертензивних

порушень при вагітності [24]. Вивчаючи субпопуляції лімфоцитів протягом вагітності, не виявили специфічні зміни концентрації активованих Т-лімфоцитів порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Розбіжності досліджень вмісту субпопуляцій лімфоцитів, імовірно, зумовлені різним терміном гестації у вагітних із преекламписією, а також можливою відсутністю суттєвих змін на доклінічному етапі розвитку тяжких форм пізнього гестозу. Поряд з цим динамічнішою та ранньою є зміна продукції медіаторів міжклітинної регуляції лімфоцитів – цитокінів, а баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами відіграє вирішальну роль у процесах інвазії трофобласта та розвитку вагітності [25,26].

Мета роботи

Встановити особливості нейроендокринної регуляції гомеостазу та імунної системи жінки в 1 триместрі вагітності, що ускладнена преекламписією, та визначити прогностичні критерії цього акушерського ускладнення.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили динамічне спостереження за перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду у 294 першовагітних від ранніх строків гестації (7–8 тижнів). Додаткові критерії: згода пацієнтки на консультативне спостереження і обстеження в умовах акушерської клініки, відсутність ознак TORCH-інфекції та екстрагенітальних захворювань у стадії суб/декомпенсації, рандомізація за віком і соціальним станом.

Клінічне обстеження та лікування вагітних відповідало положенням чинних наказів МОЗ України з обстеження вагітних в умовах жіночої консультації та акушерського стаціонара, а також алгоритмам та обсягу терапії акушерських ускладнень.

Аналіз стану нейроендокринної системи вагітної дав змогу виявити характерні зміни гомеостазу вже у 1 триместрі, коли ще відсутні клінічні ознаки пізнього гестозу, а отже обґрунтувати їхнє значення в прогнозуванні тяжкої форми пізнього гестозу – прееклампсії.

Для досягнення мети за результатами спостереження перебігу вагітності та пологів 294 вагітних відібрали жінок, вагітність яких ускладнилася прееклампсією та які сформували клінічні групи: 1 – 32 вагітні з прееклампсією легкого ступеня; 2 – 14 вагітних із прееклампсією важкого ступеня. Контрольна група – 48 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Вагітним виконали загальноприйняте акушерське клінічне та параклінічне обстеження для функціонального оцінювання стану фетоплацентарного комплексу (ФПК): ультразвукове дослідження (у 1 триместрі, у 18–19, 23–26 та 33–35 тижнів) з доплерографією, кардіотокографією з тестами функціональної діагностики (біомонітор «BMT-9141», ФРН), визначили біофізичний профіль плода.

Імуноферментним методом з використанням фотометра «Digi Scan-400» (Австрія) в сироватці крові вагітних клінічних груп у 1 (10–14 тижнів), 2 (23–26 тижнів) та 3 триместрах (32–35 тижнів) визначили концентрацію нейромедіаторів і гормонів: адренкортикотропного гормона (ACTH, «DSL», США), β-ендорфіну («Peninsula Laboratories, Inc.», США), кортизолу («DRG», США), інсуліну («ORG», США), плацентарного лактогену (hPL, «DRG», США), хоріонічного гонадотропіну (hCG, «Eucardio», США), α-фетопротейну (AFP, «Eucardio», США).

Одночасно в названі строки вагітності виконали імунологічне обстеження жінок клінічних груп, як-от визначення спонтанного та стимульованого НСТ-тесту фагоцитів крові, що виділені з цільної крові шляхом адгезії до предметного скла мікроскопа, котре вкрито активуючим агентом; встановлення концентрації імуноглобулінів у сироватці крові (IgA, IgM, IgG) методом імунодифузії (за Manchini); після виділення лімфоцитів із периферичної крові у градієнті фікол-верографіну, в люмінесцентному мікроскопі «ЛЮМАМ РП 011» імунофлуоресцентним методом із використанням моноклональних антитіл встановили концентрації лімфоцитів і маркерів їхньої активації (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95, HLA DR) («Сорбент», Москва, РФ).

Статистичний аналіз виконали, використовуючи програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J), з оцінюванням вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента (t); вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), у тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера. Для визначення порогових значень нейроімуноендокринних маркерів застосували ROC-аналіз.

Результати

Термін діагностики прееклампсії легкого ступеня становив $29,5 \pm 1,05$ тижня, прееклампсії важкого ступеня – $30,6 \pm 1,6$ тижня. Тривалість перебігу прееклампсії в 1 групі – $10,40 \pm 1,03$ тижня, а в 2 – $6,70 \pm 1,32$ тижня ($p < 0,05$), що пояснюється тяжкістю прееклампсії та необхідністю дострокових пологів.

Аналіз гормональної функції ФПК у жінок із прееклампсією легкого ступеня визначив порушення його ендокринної функції в 1 триместрі, а саме зниження рівня hPL і AFP при підвищеній концентрації hCG (табл. 1). Отже, у вагітних із прееклампсією легкого ступеня відбувається розвиток первинної плацентарної недостатності, яка супроводжується дисбалансом ендокринної функції ФПК протягом усього періоду гестації.

У 1 триместрі вагітності в жінок із прееклампсією легкого ступеня виявили зниження продукції АСТН гіпофізом при одночасному підвищенні рівня інсуліну та величини співвідношення «інсулін/кортизол» (табл. 1). Отже, в жінок із прееклампсією легкого ступеня нейроендокринна регуляція гомеостазу набуває розладів від 1 триместру вагітності (первинна плацентарна недостатність, пригнічення стрес-реалізуючої функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, розвиток інсулінорезистентності), що загалом свідчить про дизадаптацію організму жінки до вагітності.

У вагітних із прееклампсією важкого ступеня в 1 триместрі виявили зниження рівня AFP, що також свідчить про формування первинної плацентарної недостатності. Концентрація інших показників нейроендокринної регуляції гомеостазу не відрізнялась від контрольної групи (табл. 1).

Вивчили прогностичне значення концентрації гормонів ФПК і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також рівня інсуліну в ризику розвитку прееклампсії.

Залежно від зміни концентрації АСТН виявили різний ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня. Концентрація АСТН у 1 триместрі гестації менше ніж $4,74$ пг/мл – ризик розвитку цього ускладнення вагітності становить $50,0\%$, а при рівні АСТН понад $7,35$ пг/мл встановлено мінімальний ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня. Отже, прогностично сприятливою є концентрація АСТН у сироватці крові вагітної у 1 триместрі понад $7,35$ пг/мл, що свідчить про адекватну реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи на вагітність, яка розвивається: з одного боку, як головної стрес-адаптувальної системи; з іншого, – як системи гормонального контролю механізмів імуносупресії при фізіологічній вагітності.

У 1 триместрі вагітності стан імунної системи в жінок із прееклампсією легкого ступеня характеризується (табл. 2) підвищеною величиною спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, підвищенням співвідношення CD3/CD19 при одночасному зниженні кількості CD25 лімфоцитів. У вагітних 1 групи спостерігали пригнічення функціональної активності Т-хелперів 2 типу (Th2), а саме зменшення концентрації IL-4.

Характерною особливістю імунного статусу в 1 триместрі вагітності в жінок із прееклампсією важкого ступеня є зниження кількісних показників неспецифіч-

Таблиця 1. Концентрація гормонів у сироватці крові вагітних клінічних груп у 1 триместрі вагітності

Показники, одиниці вимірювання	Фізіологічний перебіг вагітності	Преєклампсія легкого ступеня	Преєклампсія важкого ступеня
hPL, мг/л	1,74 ± 0,16	1,02 ± 0,10 [#]	1,42 ± 0,22
hCG, мМЕ/мл	507,0 ± 13,8	655,4 ± 9,0 [†]	538,5 ± 18,6
AFP, нг/мл	21,8 ± 1,8	13,3 ± 2,1 [#]	13,2 ± 0,5 [†]
інсулін, мкМЕ/мл	45,34 ± 2,81	63,42 ± 3,09 [†]	37,27 ± 7,83
кортизол, нг/мл	246,4 ± 6,3	254,1 ± 15,1	226,8 ± 11,0
АСТН, пг/мл	6,51 ± 0,15	5,42 ± 0,2 [†]	7,31 ± 0,47
b-ендорфін, нг/мл	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,18 ± 0,02
«інсулін/кортизол»	1,91 ± 0,13	2,80 ± 0,25 [#]	1,57 ± 0,26

*: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$, †: $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2. Показники імунного статусу у 1 триместрі гестації у вагітних із преєклампсією

Показники, одиниці вимірювання	Фізіологічний перебіг вагітності	Преєклампсія легкого ступеня	Преєклампсія важкого ступеня
Лейкоцити, *Г/л	8,14 ± 0,31	8,40 ± 0,28	6,61 ± 0,71
Еозинофіли, *Г/л	0,16 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,08 ± 0,03*
Нейтрофіли, *Г/л	5,79 ± 0,20	5,98 ± 0,21	4,93 ± 0,58
IgM, г/л	1,51 ± 0,09	1,62 ± 0,13	1,17 ± 0,15
IgG, г/л	9,57 ± 0,31	9,63 ± 0,41	10,80 ± 0,60
IgA, г/л	1,65 ± 0,10	1,70 ± 0,14	1,25 ± 0,17
Спонтанний НСТ-тест, %	18,26 ± 1,58	23,67 ± 1,68*	19,71 ± 2,66
Стимульований НСТ-тест, %	35,00 ± 1,33	39,87 ± 1,81 [†]	35,14 ± 2,78
CD3, *Г/л	0,85 ± 0,07	0,92 ± 0,08	0,54 ± 0,04 [†]
CD4, *Г/л	0,61 ± 0,06	0,64 ± 0,07	0,42 ± 0,04 [†]
CD8, *Г/л	0,47 ± 0,05	0,49 ± 0,06	0,27 ± 0,03 [†]
CD19, *Г/л	0,26 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,19 ± 0,03
CD16, *Г/л	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,01	0,13 ± 0,01 [†]
CD14, *Г/л	0,19 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,03
CD25, *Г/л	0,16 ± 0,02	0,12 ± 0,01 [†]	0,18 ± 0,04
CD71, *Г/л	0,14 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,12 ± 0,02
CD95, *Г/л	0,16 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,16 ± 0,04
HLA-DR, *Г/л	0,24 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,15 ± 0,02 [†]
CD4/CD8	1,35 ± 0,05	1,33 ± 0,03	1,59 ± 0,1 [†]
CD3/CD19	3,66 ± 0,24	4,52 ± 0,33 [†]	3,87 ± 0,67
CD25/CD95	1,11 ± 0,08	1,22 ± 0,12	1,24 ± 0,12
HLA-DR/CD95	1,69 ± 0,15	2,24 ± 0,33	1,57 ± 0,21
IL-1b, пг/мл	7,79 ± 0,45	6,20 ± 0,35 [†]	4,89 ± 0,53 [†]
IL-2, пг/мл	14,20 ± 0,64	19,96 ± 2,93	20,32 ± 1,50 [#]
IL-4, пг/мл	0,80 ± 0,12	0,30 ± 0,01 [†]	0,73 ± 0,11
IL-10, пг/мл	7,50 ± 0,53	6,50 ± 0,65	3,88 ± 0,34 [†]
IFNg, пг/мл	10,96 ± 0,98	12,13 ± 1,27	10,97 ± 2,18
TNFa, пг/мл	9,23 ± 0,73	7,96 ± 1,09	6,42 ± 0,29 [#]

*: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$, †: $p < 0,001$.

ного та клітинного імунітету (еозинопенія, лімфопенія при зниженні концентрації низки субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR) та одночасне збільшення величини імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) (табл. 2). Необхідно відзначити, що більша частина цих змін відбувається і у вагітних із преєклампсією легкого ступеня, але тільки у 3 триместрі гестації, що свідчить про тяжкість змін імунологічної реактивності в 1 триместрі в жінок із преєклампсією важкого ступеня.

Цитокиновий профіль у 1 триместрі у вагітних із преєклампсією важкого ступеня характеризується посиленням активності Т-хелперів 1 типу (Th1) з підвищенням рівня IL-2 і пригніченням функціональної активності Th2 (зниження концентрації IL-10). Поряд з цим у цього контингенту вагітних зменшена концентрація TNFa і IL-1b, що свідчить про зниження

макрофагальної та клітинної активності. Отже, в 1 триместрі вагітності в жінок із преєклампсією важкого ступеня підвищена функціональна активність Th1 на тлі пригнічення активності Th2.

Порівняли показники імунного статусу вагітних при різних ступенях тяжкості преєклампсії (табл. 2). Обрані тільки вірогідні відмінності, що мають однозначне трактування і є специфічними для прогнозування акушерської патології та оцінювання ступеня її тяжкості.

За результатами дослідження (табл. 2) встановлено прогностичну значущість величини концентрації CD3 і CD8 лімфоцитів у крові вагітних у 1 триместрі гестації щодо ризику розвитку преєклампсії важкого ступеня. Констатували порогові значення концентрації CD3 (0,89 Г/л) і CD8 (0,59 Г/л), перевищення котрих супроводжується мінімальним ризиком виникнення преєклампсії важкого ступеня. Отже, зміни систем-

ного імунітету, як-от кількісне збільшення CD8 понад 0,59 Г/л і загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3) понад 0,89 Г/л у 1 триместрі гестації є протективними та супроводжуються низьким ризиком прееклампсії важкого ступеня шляхом формування оптимальних імунорегуляторних зв'язків у системі «мати – плацента – плід».

Обговорення

Отже, протягом 1 триместру у вагітних із прееклампсією легкого ступеня виявили підвищений рівень hCG, що збігається зі спостереженнями інших дослідників та їхньою думкою щодо прогностичного значення підвищеного рівня hCG для ризику виникнення прееклампсії [27,28].

Відомості фахової літератури щодо прогностичного значення рівня hCG у визначенні ризику розвитку прееклампсії [27–29] підтверджено нашими даними. Встановлено, що в 1 триместрі вагітності, починаючи з концентрації hCG 250,0 мМЕ/мл і більше, спостерігали поступове підвищення ризику виникнення прееклампсії легкого ступеня, який досягає максимальної величини при рівні hCG понад 550,0 мМЕ/мл.

Роль AFP у формуванні імунологічної толерантності, патогенезі акушерських ускладнень, спадкової та вродженої патології аналізують дослідники з різних країн [30,31]. Ми вивчили можливість прогнозування ризику виникнення прееклампсії важкого ступеня залежно від концентрації AFP у 1 триместрі гестації. Особливістю цього аналізу є вивчення змін концентрації AFP у ранні терміни гестації: у період органогенезу (у тому числі печінки плода), плацентарної та плацентогенезу. Констатували 3 порогові величини концентрації AFP: 9,82 нг/мл, 15,38 нг/мл, 19,79 нг/мл. При величині AFP у сироватці крові вагітної у 1 триместрі менше ніж 9,82 нг/мл ризик прееклампсії важкого ступеня підвищується у 2,5 раза і є максимальним. Збільшення вмісту AFP до 15,38 нг/мл знижує ризик прееклампсії важкого ступеня на 30 %, а при рівні AFP понад 19,79 нг/мл відбувається зниження ризику прееклампсії важкого ступеня вдвічі. Отже, концентрація AFP у 1 триместрі гестації понад 19,79 нг/мл асоційована з мінімальним ризиком розвитку прееклампсії важкого ступеня і є прогностично значущою пороговою величиною. Наведений аналіз підтверджує протективний вплив AFP, що критично залежить від рівня його концентрації, на механізми імунологічної толерантності та реактивності щодо антигенів наполовину аlogenного плода.

Під час аналізу результатів дослідження імунного статусу вагітних визначили 2 типи зв'язку концентрації цитокінів, субпопуляцій лімфоцитів і маркерів їхньої активації у крові вагітних із частотою розвитку прееклампсії: пороговий і кореляційний.

За наявності порогового типу зв'язку ризик розвитку акушерських ускладнень кардинально змінюється при досягненні відповідного рівня концентрації біологічно активної речовини у крові вагітної. У цьому випадку прогнозування акушерської патології базується на вимірюванні концентрації біологічно активної речовини у крові вагітної та порівнянні її з пороговою

величиною, котра асоційована з різким підвищенням ризику розвитку патології вагітності. Констатація цього факту є підставою для здійснення лікувально-профілактичних заходів акушерської патології, що прогнозується.

Зміни системного імунітету вже у 1 триместрі фізіологічної вагітності супроводжуються змінами кількісного складу CD4 і CD8 лімфоцитів, що у підсумку призводить до зменшення величини імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) порівняно з невагітними [24].

Функціональні зв'язки між Th2 і Th1 із підвищенням активності Th2 при фізіологічному перебігу вагітності є одними з головних у формуванні імунологічної толерантності до аlogenного плода та змін імунологічної реактивності у вигляді імуносупресії, а активація Th1 супроводжується збільшенням продукції прозапальних цитокінів із порушенням надалі імуноендокринних взаємозв'язків у системі «мати – плацента – плід» як на системному, так і на місцевому рівнях, можливо, ауто- та паракринним шляхом [24–26].

Підтверджено протективну роль цитокінів (IL-4, IL-10), що продукують Th2, і визначено практичне значення їхньої порогової концентрації в 1 триместрі вагітності для прогнозування ризику розвитку прееклампсії. Залежність ступеня ризику виникнення прееклампсії легкого ступеня від концентрації IL-4 в 1 триместрі вагітності вказує, що концентрація IL-4 0,7 пг/мл є пороговою величиною. Наявність у крові вагітної в 1 триместрі такої концентрації і більше призводить до зниження ризику розвитку прееклампсії легкого ступеня у 3,8 раза.

У прогнозуванні прееклампсії важкого ступеня можуть бути використані зміни концентрації IL-10, котрі мають 2 порогові величини: 5,1 пг/мл і 8,2 пг/мл. Величина концентрації IL-10 менше ніж 5,1 пг/мл асоційована з максимальним ризиком розвитку названого ускладнення вагітності. При рівні IL-10 у межах 5,1–8,2 пг/мл передбачається середній ступінь ризику розвитку прееклампсії важкого ступеня, а при його величині понад 8,2 пг/мл констатували мінімальну вірогідність виникнення тяжкої форми прееклампсії.

Висновки

1. У жінок із прееклампсією легкого ступеня нейроендокринна регуляція гомеостазу набуває розладів з 1 триместру вагітності (первинна плацентарна недостатність, пригнічення стрес-реалізуючої функції гіпоталамо-гіпофізарної системи у вигляді зниженої секреції АСТН при одночасно підвищеному рівні інсуліну), що свідчить про дизадаптацію організму жінки до вагітності.

2. У 1 триместрі стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із прееклампсією, незалежно від ступеня її тяжкості, характеризується дисбалансом продукції гормонів, що свідчить про розвиток первинної плацентарної недостатності.

3. Прогностично сприятливою є концентрація АСТН у сироватці крові вагітної в 1 триместрі понад 7,35 пг/мл, за наявності якої ризик розвитку прееклампсії легкого ступеня мінімальний.

4. При концентрації hCG 250,0 мМЕ/мл та більше підвищується ризик виникнення преєклампсії легкого ступеня; при рівні hCG понад 550,0 мМЕ/мл ризик виникнення преєклампсії легкого ступеня максимальний.

5. При концентрації AFP у сироватці крові вагітної в 1 триместрі понад 19,79 нг/мл ризик розвитку преєклампсії важкого ступеня мінімальний.

6. У жінок із преєклампсією легкого ступеня вже в 1 триместрі вагітності відбувається дисбаланс імунної системи (відсутність вірогідних змін загальної кількості Т-лімфоцитів при одночасному зниженні їхньої функціональної активності, особливо Т-хелперів 2 типу, що супроводжується зменшенням продукції протизапальних цитокінів).

7. У жінок із преєклампсією важкого ступеня вже в 1 триместрі вагітності знижені кількісні показники неспецифічного і клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, HLA-DR) при одночасному підвищенні величини імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та функціональної активності Т-хелперів 1 типу на тлі пригнічення активності Т-хелперів 2 типу.

8. Порушення механізмів активації Т-хелперів 2 типу в 1 триместрі гестації, а саме зменшення концентрації IL-4 (менше ніж 0,7 пг/мл) і IL-10 (менше ніж 8,2 пг/мл) визначає ризик розвитку преєклампсії та ступінь її тяжкості.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні та узагальненні комбінованого впливу генетичних і нейроімуноендокринних чинників на розвиток преєклампсії, розробці алгоритму її прогнозування на основі методів математичного моделювання та доказової медицини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Барковський Д. Є., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Барковский Д. Е., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Barkovsky D. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 03.10.2018

Список літератури

- Ahmad A.S. Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: A population study of 2 121 371 pregnancies / A.S. Ahmad, S.O. Samuelsen // *BJOG*. – 2012. – Vol. 119. – Issue 12. – P. 1521–1528.
- Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy / M.D. Lindheimer, S.J. Taler, F.G. Cunningham // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4. – Issue 2. – P. 68–78.
- Global causes of maternal death: A who systematic analysis. *Lancet Glob / L. Say, D. Chou, A. Gemmill, et al.* // *Health*. – 2014. – Vol. 2. – Issue 6. – e323–e333.
- Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy / M. Folic, N. Folic, M. Varjadic, et al. // *Acta Med. Median.* – 2008. – Vol. 47. – P. 65–72.
- Kuklina E.V. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the united states / E.V. Kuklina, C. Ayala, W.M. Callaghan // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – Issue 6. – P. 1299–1306.
- Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study / D. Ayansina, C. Black, S.J. Hall, et al. // *Pregnancy Hypertens.* – 2016. – Vol. 6. – Issue 4. – P. 344–349.
- Gathiram P. Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc / P. Gathiram, J. Moodley // J. Afr.* – 2016. – Vol. 27. – Issue 2. – P. 71–78.
- Malik R. Hypertension in pregnancy / R. Malik, V. Kumar // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 956. – P. 375–393.
- Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia / S. Goulopoulou // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70. – Issue 6. – P. 1066–1073.
- Boeldt D.S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D.S. Boeldt, I.M. Bird // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232. – Issue 1. – P. R27–R44.
- Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia / D.I. Chiarello, R. Marin, F. Proverbio, et al. // *Placenta*. – 2018. – Vol. 69. – P. 134.
- Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology / T. Chaiworapongsa, P. Chaemsaitong, L. Yeo, R. Romero // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. – Vol. 10. – Issue 8. – P. 466–480.
- Moussa H.N. Management of hypertensive disorders in pregnancy / H.N. Moussa, S.E. Arian, B.M. Sibai // *Womens Health*. – 2014. – Vol. 10. – Issue 4. – P. 385–404.
- Dhariwal N.K. Update in the management of patients with preeclampsia / N.K. Dhariwal, G.C. Lynde // *Anesthesiol. Clin.* – 2017. – Vol. 35. – Issue 1. – P. 95–106.
- The role of inflammation in the pathology of preeclampsia / A.C. Harmon, D.C. Cornelius, L.M. Amaral, et al. // *Clin. Sci.* – 2016. – Vol. 130. – Issue 6. – P. 409–419.
- Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: An individual participant data meta-analysis / S. Meher, L. Duley, K. Hunter, L. Askie // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216. – Issue 2. – P. 121–128.e2.
- Psychoneuroimmunology / ed. R. Ader.* – Oxford, 2006. – Section I: Neural and Endocrine Effects on Immunity. – P. 39–251.
- Christian L.M. Physiological reactivity to psychological stress in human pregnancy: Current knowledge and future directions / L.M. Christian // *Progress in Neurobiology*. – 2012. – Vol. 99. – Issue 2. – P. 106–116.
- Christian L.M. Psychoneuroimmunology in pregnancy: Immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development / L.M. Christian // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2012. – Vol. 36. – Issue 1. – P. 350–361.
- Depressive symptoms predict exaggerated inflammatory response to *in vivo* immune challenge during human pregnancy / L.M. Christian, A. Franco, J.D. Iams, et al. // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2010. – Vol. 24. – Issue 1. – P. 49–53.
- Moffett A. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface / A. Moffett, F. Colucci // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124. – Issue 5. – P. 1872–1879.
- Immunology of Pregnancy. Chem Immunol Allergy / L. Matthiesen, G. Berg, J. Emerud, et al.* // Basel, Karger. – 2005. – Vol. 89. – P. 49–61.
- Leukocyte microparticles in peripheral blood incase of healthy pregnancy and preeclampsia / V.A. Mikhaylova, O.M. Ovchinnikova, M.S. Zainulina, et al. // *Bull Exp BiolMed.* – 2014. – Vol. 157. – P. 721.
- Nguyen T.A. Maternal-Fetal rejection reactions are unconstrained in preeclamptic women / T.A. Nguyen, D.A. Kahn, A.I. Loewendorf // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – Issue 11. – e0188250.
- Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / A. Szarka, J. Jr. Rigo, L. Lázár, et al. // *BMC Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 59.
- C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia: a prospective cohort study / B.B. van Rijn, J.H. Veerbeek, L.C. Scholtens, et al. // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – Issue 2. – P. 408–414.
- Roiz-Hernandez J. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia / J. Roiz-Hernandez, J. Cabello-Martinez, M. Fernandez Mejia // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2006. – Vol. 92. – Issue 2. – P. 101–105.
- Elevated serum β -hCG and dyslipidemia in second trimester as predictors of subsequent Pregnancy Induced Hypertension / M.P. Mallick, S. Ray, R. Medhi, S. Bisai // *Bangladesh Med Res Council Bull.* – 2015. – Vol. 40. – Issue 3. – P. 97–101.

- [29] The association between serum beta human chorionic gonadotropin and preeclampsia / Z. Begum, I. Are, S. Tanira, K.A. Keya // *J Dhaka Med Coll.* – 2015. – Vol. 23. – Issue 1. – P. 89–93.
- [30] Study on Elevated Maternal Serum Alpha-Fetoprotein in Second Trimester as a screening test for predicting adverse pregnancy outcome / A.K. Bhattacharjee, G. Deka, F. Begum, M. Bayan // *The New Indian J OBGYN.* – 2016. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 20–3.
- [31] Başbuğ D. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome? / D. Başbuğ, A. Başbuğ, C. Gülerman // *Ginekologia Polska.* – 2017. – Vol. 88. – Issue 6. – P. 325–30.
- References**
- [1] Ahmad, A., & Samuelsen, S. (2012). Hypertensive disorders in pregnancy and fetal death at different gestational lengths: a population study of 2 121 371 pregnancies. *BJOG: An International Journal Of Obstetrics & Gynaecology*, 119(12), 1521–1528. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03460.x.
- [2] Lindheimer, M., Taler, S., & Cunningham, F. (2010). Hypertension in pregnancy. *Journal Of The American Society Of Hypertension*, 4(2), 68–78. doi: 10.1016/j.jash.2010.03.002.
- [3] Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A., Daniels, J. et al. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2(6), e323–e333. doi: 10.1016/s2214-109x(14)70227-x.
- [4] Folic, M., Folic, N., Varjacic, M., Jakovljevic, M., & Jankovic, S. (2008). Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. *Acta Medica Medianae*, 47, 65–72.
- [5] Kuklina, E., Ayala, C., & Callaghan, W. (2009). Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 113(6), 1299–1306. doi: 10.1097/aog.0b013e3181a45b25.
- [6] Ayanisina, D., Black, C., Hall, S., Marks, A., Millar, C., Prescott, G. et al. (2016). Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal Of Women's Cardiovascular Health*, 6(4), 344–349. doi: 10.1016/j.preghy.2016.08.231.
- [7] Gathiram, P., & Moodley, J. (2016). Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal Of Africa*, 27(2), 71–78. doi: 10.5830/cvja-2016-009.
- [8] Malik, R., & Kumar, V. (2017). Hypertension in Pregnancy. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 956, 375–393. doi: 10.1007/5584_2016_150.
- [9] Gouloupoulou, S. (2017). Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension*, 70(6), 1066–1073. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.08821.
- [10] Boeldt, D., & Bird, I. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *Journal Of Endocrinology*, 232(1), R27–R44. doi: 10.1530/joe-16-0340.
- [11] Chiarello, D., Marin, R., Proverbio, F., Coronado, P., Toledo, F., Salsoso, R., et al. (2018). Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. *Placenta*, 69, 134–139. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.011.
- [12] Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*, 10(8), 466–480. doi: 10.1038/nrneph.2014.102.
- [13] Moussa, H., Arian, S., & Sibai, B. (2014). Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Women's Health*, 10(4), 385–404. doi: 10.2217/whe.14.32.
- [14] Dhariwal, N., & Lynde, G. (2017). Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiology Clinics*, 35(1), 95–106. doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.009.
- [15] Harmon, A., Cornelius, D., Amaral, L., Faulkner, J., Cunningham, M., Wallace, K., & LaMarca, B. (2016). The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clinical Science*, 130(6), 409–419. doi: 10.1042/cs20150702.
- [16] Meher, S., Duley, L., Hunter, K., & Askie, L. (2017). Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 216(2), 121–128.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016.
- [17] Ader, R. (ed) (2006). *Psychoneuroimmunology*. Oxford: Elsevier Academic. I, 39–251.
- [18] Christian, L. (2012). Physiological reactivity to psychological stress in human pregnancy: Current knowledge and future directions. *Progress In Neurobiology*, 99(2), 106–116. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.07.003.
- [19] Christian, L. (2012). Psychoneuroimmunology in pregnancy: Immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 350–361. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.07.005.
- [20] Christian, L., Franco, A., Iams, J., Sheridan, J., & Glaser, R. (2010). Depressive symptoms predict exaggerated inflammatory responses to an in vivo immune challenge among pregnant women. *Brain, Behavior, And Immunity*, 24(1), 49–53. doi: 10.1016/j.bbi.2009.05.055.
- [21] Moffett, A., & Colucci, F. (2014). Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *Journal Of Clinical Investigation*, 124(5), 1872–1879. doi: 10.1172/jci68107.
- [22] Matthiesen, L., Berg, G., Emerudh, J., Ekerfelt, C., Jonsson, Y., & Sharma, S. (2005). Immunology of Preeclampsia. *Chemical Immunology And Allergy*, 89, 49–61. doi: 10.1159/000087912.
- [23] Mikhailova, V., Ovchinnikova, O., Zainulina, M., Sokolov, D., & Sel'kov, S. (2014). Detection of Microparticles of Leukocytic Origin in the Peripheral Blood in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Bulletin Of Experimental Biology And Medicine*, 157(6), 751–756. doi: 10.1007/s10517-014-2659-x.
- [24] Nguyen, T., Kahn, D., & Loewendorf, A. (2017). Maternal-Fetal rejection reactions are unconstrained in preeclamptic women. *PLOS ONE*, 12(11), e0188250. doi: 10.1371/journal.pone.0188250.
- [25] Szarka, A., Rigo, J., Lazar, L., Beko, G., & Molvarec, A. (2010). Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunology*, 11, 59. doi: 10.1186/1471-2172-11-59.
- [26] van Rijn, B., Veerbeek, J., Scholtens, L., Uiterweer, E., Koster, M., Peeters, L., et al. (2014). C-reactive protein and fibrinogen levels as determinants of recurrent preeclampsia. *Journal Of Hypertension*, 32(2), 408–414. doi: 10.1097/hjh.000000000000027.
- [27] Roiz-Hernández, J., Cabello-Martínez, J., & Fernández-Mejía, M. (2005). Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics*, 92(2), 101–105. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.10.002.
- [28] Mallick, M., Ray, S., Medhi, R., & Bisai, S. (2015). Elevated serum β hCG and dyslipidemia in second trimester as predictors of subsequent Pregnancy Induced Hypertension. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 40(3), 97. doi: 10.3329/bmrc.v40i3.25230.
- [29] Begum, Z., Ara, I., Tanira, S., & Keya, K. (2015). The association between serum betahuman Chorionic gonadotropin and Preeclampsia. *Journal Of Dhaka Medical College*, 23(1), 89–93. doi: 10.3329/jdmc.v23i1.22701.
- [30] Bhattacharjee, A., Deka, G., Begum, F., & Bayan, M. (2016). Elevated maternal serum alpha fetoprotein (MSAFP) level in second trimester as a screening test for predicting adverse pregnancy outcome. *The New Indian Journal Of OBGYN*, 3(1), 20–3. doi: 10.21276/obgyn.2016.3.1.4.
- [31] Başbuğ, D., Başbuğ, A., & Gülerman, C. (2017). Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome? *Ginekologia Polska*, 88(6), 325–330. doi: 10.5603/gp.a2017.0061.