

Особливості системного і місцевого імунітету у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі

О.І. Кротік

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика
(раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

Мета дослідження: вивчення особливостей системного та місцевого імунітету у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 пацієнток, яких розподілено на групи: I група (основна) – 50 вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі та високим ризиком розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу; II група (контрольна) – 50 вагітних без акушерської і соматичної патології, які завагітніли самостійно і були розроджені через природні пологові шляхи.

Поглиблене імунологічне обстеження включало: визначення абсолютної ($\times 10^9/\text{л}$) та відносної (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксики), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити); визначення рівнів IgG, IgM, IgA у сироватці крові та у піхвових виділеннях; вивчення вмісту низки цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, α -ФНП, γ -ІФН) у сироватці крові та піхвовому вмісті.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі, які входять до групи високого інфекційного ризику, зміни показників системного та місцевого імунітету, цитокінового статусу є прогностично значущими. Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, α -ФНП та протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та γ -ІФН у сироватці крові і піхвовому вмісті можна використовувати як прогностичні критерії ускладнень ще до виникнення їхніх клінічних проявів, особливостей клінічного перебігу вагітності.

Було виявлено значне переважання відсотковому вмісту CD56+-лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних групи інфекційного ризику порівняно з жінками контрольної групи у динаміці гестації (12,3 \pm 1,7%, 15,1 \pm 1,7%, 13,9 \pm 1,73% проти 8,6 \pm 1,4%, 8,1 \pm 1,18%, 7,2 \pm 0,98%; $p < 0,05$). За даними досліджень також виявили достовірне збільшення рівня IgG у вагітних I групи інфекційного ризику порівняно з вагітними контрольної групи ($p < 0,05$).

Заключення. Дослідження показників системного та місцевого імунітету, цитокінового статусу у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі розширює можливості вибору раціональної, патогенетично обґрунтованої терапії, що дозволяє знизити частоту розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу, внутрішньоутробного інфікування, акушерських та перинатальних ускладнень у цих вагітних.

Ключові слова: урогенітальні інфекції, плацентарна дисфункція інфекційного генезу, внутрішньоутробне інфікування, цитокіновий статус, імунний гомеостаз.

Features of systemic and local immunity in pregnant women with a history of sexually transmitted infections

E.I. Krotik

The objective: to study the features of systemic and local immunity in pregnant women with a history of sexually transmitted infections.

Materials and methods. We examined 100 patients, which were divided into groups: Group I (main) – 50 pregnant women with a history of sexually transmitted infections, with a high risk of placental dysfunction of infectious origin; Group II (control) – 50 pregnant women without obstetric and somatic pathology, who became pregnant spontaneously and had vaginal delivery. In-depth immunological examination included: determination of absolute ($\times 10^9/\text{л}$) and relative (%) number of subpopulations of CD3+ lymphocytes (T-lymphocytes), CD4+ (helpers-inductors), CD8+ (cytotoxic suppressors), CD56+ (natural killers), CD19+ (B-lymphocytes); determination of levels of IgG, IgM, IgA in serum and vaginal secretions; studied the content of a number of cytokines (interleukins – IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α , INF γ) in serum and vaginal contents.

Results. The results of studies indicate that in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs), that formulate a group of high infectious risk, changes in systemic and local immunity, cytokine status are statistically prognostic. Levels of pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-2, TNF- α and anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10 and γ IFN in serum and vaginal contents can be used as prognostic criteria for complications before their clinical manifestations and clinical features of pregnancy.

It was also detected that the percentage of CD56+-lymphocytes with properties of natural killers was greater in group of pregnant women with a history of sexually transmitted infections than in the control group dynamically throughout pregnancy (12,3 \pm 1,7%, 15,1 \pm 1,7%, 13,9 \pm 1,73% against 8,6 \pm 1,4%, 8,1 \pm 1,18%, 7,2 \pm 0,98%; $p < 0,05$). Studies also showed a significant increase in IgG levels in pregnant women with a history of sexually transmitted infections compared to the pregnant women in the control group ($p < 0,05$).

Conclusion. The study of systemic and local immunity, cytokine status in pregnant women with a history of sexually transmitted infections expands the possibilities of choice of rational, pathogenetic therapy, thereby reducing the incidence of early placental dysfunction of infectious origin, intrauterine infection, obstetric and perinatal complications in these patients.

Keywords: sexually transmitted infections, placental dysfunction of infectious origin, intrauterine infection, immune homeostasis, cytokine status.

Особенности системного и местного иммунитета у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе

Е.И. Кротик

Цель исследования: изучение особенностей системного и местного иммунитета у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе.

Материалы и методы. Было обследовано 100 пациенток, которые распределены на группы: I группа (основная) – 50 беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе, с высоким риском развития плацентарной дисфункции инфекционного генеза; II группа (контрольная) – 50 беременных без акушерской и соматической патологии, которые забеременели самостоятельно и были родоразрешены через естественные родовые пути.

Углубленное иммунологическое обследование включало: определение абсолютного ($\times 10^9/\text{л}$) и относительного (%) количества субпопуляций лимфоцитов CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (хелперы-индукторы), CD8+ (супрессоры-цитотоксины), CD56+ (естественные киллеры), CD19+ (В-лимфоциты), определение уровней IgG, IgM, IgA в сыворотке крови и во влагалищных выделениях, изучение содержания ряда цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, α -ФНО, γ -ИНФ) в сыворотке крови и влагалищном содержимом.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе, которые составляют группу высокого инфекционного риска, изменения показателей системного и местного иммунитета, цитокинового статуса являются прогностически значимыми. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, α -ФНО и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и γ -ИНФ в сыворотке крови и влагалищном содержимом можно использовать как прогностические критерии осложнений еще до возникновения их клинических проявлений, особенностей клинического течения беременности.

Было выявлено значительное преобладание процентного содержания CD56+-лимфоцитов, обладающих свойствами естественных киллеров, у беременных группы инфекционного риска по сравнению с женщинами контрольной группы в динамике гестации ($12,3 \pm 1,7\%$, $15,1 \pm 1,7\%$, $13,9 \pm 1,73\%$ против $8,6 \pm 1,4\%$, $8,1 \pm 1,18\%$, $7,2 \pm 0,98\%$; $p < 0,05$). По данным исследований также выявили достоверное увеличение уровня IgG у беременных I группы инфекционного риска по сравнению с беременными контрольной группы ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование показателей системного и местного иммунитета, цитокинового статуса у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе расширяет возможности выбора рациональной, патогенетически обоснованной терапии, что позволяет снизить частоту развития ранней плацентарной дисфункции инфекционного генеза, внутриутробного инфицирования, акушерских и перинатальных осложнений у этих беременных.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, передающиеся половым путем, плацентарная дисфункция инфекционного генеза, внутриутробное инфицирование, иммунный гомеостаз, цитокиновый статус.

Захворюваність населення на різні інфекції зростає з року в рік. Під час вагітності на тлі гестаційної імуносупресії зростає захворюваність на гострі та ризик активізації хронічних інфекцій. При інфікуванні під час вагітності вираженість втрати плода або розвиток плацентарної дисфункції з антенатальною загибеллю плода значно зростає. Ускладнення вагітності на тлі інфекції можуть розвинути внаслідок порушень імунологічної толерантності організму. Наслідком є патологічна для вагітності активація цитотоксичного імунітету. Ця активація і так звана Th1/Th2-парадигма вагітності становлять одну з останніх концепцій, яка пояснює зміни регуляторних механізмів імунної системи при втратах вагітності, плацентарній недостатності та передчасних пологах.

Центральне місце у цій концепції належить цитокинам. Відомо, що Th1-цитокіни призводять до втрати плода, зумовлюють розвиток ендотеліопатії та активацію системи комплементу, а дефіцит Th2-цитокінів призводить до порушень розвитку плаценти та антенатальної загибелі плода. Інфекції можуть бути причиною активації цитотоксичного імунітету та Th1/Th2-шифту імунної системи. Наступним

фактором розвитку плацентарної недостатності при інфікуванні є активація системи комплементу, яка є основою нової запальної теорії розвитку ендотеліопатії. Саме з цим механізмом розвитку ендотеліопатії пов'язують втрати плода та розвиток тяжкої плацентарної недостатності при інфекційних захворюваннях. Хронічні інфекції, які постійно наявні в організмі, зумовлюють активацію ендотелію протягом тривалого часу [1, 2, 3, 4, 5].

Отже, вивчення маркерів ендотеліопатії у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі, що становлять групу високого інфекційного ризику, є актуальним завданням сучасного акушерства. Дослідження патогенезу плацентарної дисфункції при інфікуванні необхідно для вибору правильної тактики ведення вагітності, профілактики її ускладнень шляхом впливу на патогенетичні механізми дії інфекційних агентів. Доступна більшість антибактеріальних, протівірусних та імунних препаратів під час вагітності не може бути застосована. Тому спостереження таких вагітних може бути спрямоване на профілактику розвитку ендотеліопатії, тобто на зниження частоти розвитку плацентарної недостатності [1, 2, 6].

Незважаючи на інтенсивні дослідження патогенезу плацентарної дисфункції, імунні порушення при цій патології залишаються недостатньо вивченими. У літературі відсутні дані про діагностичну значущість імунологічних маркерів, які могли бути предикторами розвитку цієї патології. Проведені дослідження були спрямовані на вивчення особливостей імунного гомеостазу у вагітних із групи високого інфекційного ризику щодо розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування.

Мета дослідження: вивчення особливостей системного та місцевого імунітету у вагітних із уrogenітальними інфекціями в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставлених мети і завдань було обстежено 100 пацієнток, які розподілені на групи:

I група (основна) – 50 вагітних із уrogenітальними інфекціями в анамнезі та високим ризиком розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу,

II група (контрольна) – 50 вагітних без акушерської і соматичної патології, які завагітніли самостійно і були розроджені через природні пологові шляхи.

До основних факторів ризику розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу, ще до вагітності, були віднесені фактори відповідно до останніх рекомендацій літератури [4, 6, 8]. Критерієм вступлення пацієнток у дослідження була наявність високого інфекційного індексу (часті інфекційні хвороби у дитинстві, наявність уrogenітальної інфекції, хронічні запальні процеси нирок і репродуктивної системи, репродуктивні втрати в анамнезі інфекційного генезу).

Поглиблене імунологічне обстеження включало визначення абсолютної ($\times 10^9/\text{л}$) та відносної (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксички), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити), що встановлювали шляхом зафарбовування клітин в імуофлюоресцентному тесті з використанням комерційного набору моноклональних антитіл до мембранних кластерів диференціювання лімфоцитів фірми «Becton Dickinson» (США) згідно з доданою інструкцією. У вагітних контрольної групи кров отримували аналогічним чином в умовах поліклінічного відділення, тричі, у відповідні терміни вагітності.

Визначення рівнів імуноглобулінів – IgG, IgM, IgA у сироватці крові як показника функціональної активності В-ланки імунітету проводили за методом простої радіальної імунодифузії у гелі за С. Mancini et al. (1968). Вивчення вмісту IgA, IgG, IgM у піхвових виділеннях проводили за допомогою комерційних наборів фірми «ABBOTT».

Для більш глибокого розуміння міжклітинної кооперації у процесі формування хронічного інфекційного процесу вивчали вміст низки цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, α -ФНП, γ -ІНФ) у сироватці крові та піхвовому вмісті. Титри цитокінів визначали методом імуоферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реа-

гентів «ProCon IL-1/3» (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Accucyte Human IL-8» (Cytimmune Sciences Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Еволюційно-приспосувальні механізми, що дозволяють жінці виношувати алогенний плід, реалізуються шляхом встановлення і підтримання складних взаємостосунків між імунною системою матері, плодом та плацентою на рівні клітинних і гуморальних факторів, до яких належать різного роду антитіла, медіатори міжклітинної взаємодії, білки та гормони. Незважаючи на численні спроби, реальних доказів генералізованого імунодефіциту під час фізіологічної вагітності отримано не було. Показники клітинного і гуморального імунітету у вагітних з фізіологічним перебігом гестації в цілому не відрізняються від норми. Плід попереджує можливу імунну атаку з боку матері шляхом редукції власної імуногенності на тлі імуномодульовальної та імуопротекторної дії плацентарного бар'єра. У свою чергу, супресія та модуляція ефекторних ланок материнської імунної активності, які відіграють певну роль у підтриманні нормального перебігу гестації, відбувається зазвичай також на децидуально-трофобластичному рівні [9].

З метою всебічного оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу та його адаптаційних резервів у вагітних досліджуваних груп разом із загальноклінічними методами проводили поглиблене імунологічне обстеження у динаміці гестації.

У вагітних групи високого інфекційного ризику (I група) під час аналізу показників клітинної ланки імунної системи, порівняно з вагітними контрольної групи (II група), не виявлено суттєвих розбіжностей стосовно загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів у периферійній крові у динаміці гестації.

Так, у I триместрі у I групі середня кількість лейкоцитів становила $6,9 \times 10^9/\text{л}$, а в групі контролю – $7,2 \times 10^9/\text{л}$, у II триместрі – $6,6 \times 10^9/\text{л}$ та $6,8 \times 10^9/\text{л}$, в III триместрі – $6,8 \times 10^9/\text{л}$ та $7,1 \times 10^9/\text{л}$ відповідно. Абсолютні показники кількості лімфоцитів по групах відповідно становили: I триместр – $2,4 \times 10^9/\text{л}$ та $2,6 \times 10^9/\text{л}$, II триместр – $2,2 \times 10^9/\text{л}$ та $2,5 \times 10^9/\text{л}$, III триместр – $2,1 \times 10^9/\text{л}$ та $2,4 \times 10^9/\text{л}$. Дещо нижчі показники лейкоцитарної та лімфоцитарної кількості протягом гестації у I групі жінок були недостовірними ($p > 0,05$).

Рівні Т-лімфоцитів (CD3+) у I триместрі вагітності становили: у I групі – $61,6 \pm 1,98\%$ проти $71,2 \pm 2,12\%$ у II групі; у II триместрі – $58,4 \pm 3,76\%$ проти $69,4 \pm 1,8\%$; у III триместрі – $52,6 \pm 2,83\%$ проти $62,4 \pm 1,7\%$ відповідно і були достовірно нижчими в основній групі порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Показники абсолютної кількості вмісту субпопуляцій CD3+: Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+), які вважаються головними регуляторами імунної системи, між досліджуваними групами майже не відрізнялися. Виявлені розбіжності у відсотковому вмісті CD4+ та CD8+ лімфоцитів були вірогідними ($p < 0,05$).

Так, у I та II триместрах вагітності в обстежуваних групах спостерігалась тенденція до зниження вмісту як

CD4+ (51,8±2,5% і 48,9±1,6; 58,4±2,3% і 55,6±2,6% відповідно), так і CD8+ (24,6±2,4% і 21,2±1,2%; 31,3±2,5% і 30,9±2,7% відповідно). Причому вміст останніх знижувався значно більше, що призводило до зростання імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) у I групі порівняно з II групою (2,1 і 2,3, 1,9 і 1,8 відповідно). У III триместрі вагітності зниження вмісту CD4+ та CD8+ (45,5±1,8% і 47,9±1,4%; 20,7±1,1% і 29,9±2,8% відповідно) у I групі порівняно з II групою було достовірне і призводило до зростання співвідношення CD4+/CD8+ ($p<0,05$).

Отже, зниження вмісту CD8+ призводить до перевантаження стимулювального впливу CD4+, у тому числі і на В-лімфоцити (CD19+), які продукують аутоантитіла. Щодо рівнів CD19+, то протягом гестації було виявлено збільшення їхньої відносної кількості у I групі (13,6±0,98%, 16,4±2,03% і 21,1±2,01%) по відношенню до даних, отриманих у II групі (9,1±1,3%, 14,6±1,56% і 17,7±1,38%). Особливої уваги заслуговувало значне переважання відсоткового вмісту CD56+ лімфоцитів, що володіють властивостями природних кілерів, у вагітних групи інфекційного ризику порівняно з жінками контрольної групи у динаміці гестації (12,3±1,7%, 15,1±1,7%, 13,9±1,73% проти 8,6±1,4%, 8,1±1,18%, 7,2±0,98%; $p<0,05$).

Отже, як засвідчив аналіз отриманих даних, у вагітних I групи інфекційного ризику спостерігається імунний дисбаланс вже на початку гестації: при загальному незначному зниженні відсоткового вмісту CD3+ клітин та їхніх субпопуляцій CD4+ і CD8+ щодо контрольної групи виявляється вірогідне збільшення імунорегуляторного коефіцієнта. Це свідчить про більшу інтенсивність імунної відповіді, схильність до підвищеного продукування антитіл та є сприятливим фоном для розвитку аутоімунних реакцій. В основній групі спостерігалось також значне переважання кількості CD19+ у периферійному кровообігу, які при певних умовах здатні перетворюватись на плазматичні клітини з подальшим синтезом широкого кола специфічних та поліпотентних антитіл проти мікробних та вірусних антигенів.

Такі зміни можуть впливати на антигенрепрезентувальні клітини трофобласта і стан локального імунного балансу у формувальному фетоплацентарному комплексі [9, 10]. Гіперергічна імунна відповідь у період ранньої плацентації, у свою чергу, призводить до морфологічних порушень плацентарного бар'єра, який виявляється неспроможним підтримувати зростаючі метаболічні потреби плода і виконувати функцію збереження гомеостазу та охорони фетоплацентарного комплексу у динаміці гестації. Усе це призводить до зриву адаптаційних можливостей системи мати-плацента-плід та раннього формування первинної плацентарної недостатності у вагітних групи високого інфекційного ризику [5, 7, 11].

Для оцінювання гуморальної ланки імунної системи жінок досліджуваних груп вивчали вміст основних класів імуноглобулінів (Ig), загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу. Відомо, що імуноглобуліни утворюються імуноцитами у процесі кооперації імунокомпетентних клітин

внаслідок антигенного подразнення і відіграють роль головних ефекторів гуморальної імунної відповіді [9]. Завдяки зв'язуванню не тільки прониклих зовні чужерідних антигенів, але і реагуванню зі зміненими речовинами і клітинами власного походження, імуноглобуліни виконують важливу захисну функцію та, разом з клітинними ефекторними ланками, гарантують цілісність та індивідуальність організму.

Імуноглобуліни, які виконують функції специфічних антитіл, істотних якісних змін під час фізіологічної гестації не мають, але коливання їхнього кількісного вмісту у крові матері набуває важливого практичного значення з огляду на перебіг і можливі наслідки вагітності, пологів, а також стан плода та новонародженого. При ускладненому перебігу гестації відбуваються значні зміни вмісту основних класів імуноглобулінів, особливо у III триместрі. Критеріями імунних порушень вважають відхилення досліджуваних показників від нормативних величин на 30% та більше у бік їхнього збільшення або зменшення [9].

Як продемонстрували результати проведених досліджень, під час вагітності середні значення концентрацій імуноглобулінів знаходяться у межах досить широкого діапазону коливань. Наведені дані виявили достовірне збільшення вмісту IgG у вагітних I групи інфекційного ризику порівняно з вагітними контрольної групи ($p<0,05$).

Ймовірно, це може свідчити про переважання антигенної стимуляції здебільшого інфекційної етіології, що співпадає з результатами попереднього аналізу, який виявив високі показники інфекційно-запальних ускладнень (гестаційний пієлонефрит, вагініт, гострі респіраторні захворювання, а також загострення існуючих хронічних захворювань), отриманих при обстеженні жінок. В основній групі підвищені титри IgG спостерігались у вагітних на тлі деякого зменшення вмісту IgA. Підвищення вмісту окремих класів імуноглобулінів при зменшенні вмісту інших можна характеризувати як дизімуноглобулінемію. До цього слід додати, що у процесі гестації, особливо наприкінці III триместра, відбувається зростання цього дисбалансу.

Інфекція супроводжується різноплановими порушеннями у системі місцевого імунітету, що проявляється зменшенням концентрації IgA і збільшенням IgG, IgM. Очевидно, що розвиток вагінально-шийкової інфекції відбувається на фоні пригнічення локального протимікробного захисту, що в основному зумовлено малою кількістю антитіл класу A, залежить від порушення їхнього синтезу внаслідок змін, що відбуваються, передусім в ендокринній системі на тлі прогресуючої вагітності.

Імовірно, у жінок I групи на тлі істотного напруження компенсаторно-захисних реакцій організму, пов'язаного з дією такого фізіологічного стресорного фактора, як вагітність, відбувається десинхронізація регуляторних механізмів збереження імунного гомеостазу. Довготривалий вплив інфекційного агента відіграє при цьому роль додаткового, екзогенного стосовно фетоплацентарного комплексу, пошкоджувального фактора. Це призводить до виснаження та/або зриву адаптаційної спроможності не тільки материнського

Рівень цитокінів до лікування, М±m

Показник, пг/мл		I група, n=50	Контрольна група, n=50
Кров	α-ФНП	45,19±11,6*	0,61±0,05
	γ-ІФН	6,33±0,03*	52,9±12,4
	ІЛ-1	58,99±2,76**	21,64±2,93
	ІЛ-4	98,7±14,9*	139,6±25,2
Цервікальний слиз	α-ФНП	34,19±9,77*	0,65±0,06
	γ-ІФН	2,34±0,2*	11,9±1,97
	ІЛ-1	122,748,4±4,3**	48,4±2,2
	ІЛ-4	2,9±0,2*	18,6±4,9

Примітки: * – різниця достовірна щодо контрольної групи (p<0,05); ** – p<0,01.

організму, але й плода, одним з проявів чого є формування синдрому дизімуноглобулінемії.

Однією з найважливіших захисних систем організму, які стосуються неспецифічних гуморальних факторів резистентності, вважається система комплементу. Вона є безпосереднім учасником взаємодії антигену з антитілом і, у разі активації, здатна самостійно забезпечувати цитотоксичні реакції та брати участь у комплементзалежних аутоімунних розладах. Система комплементу – це комплекс білків сироватки крові, здатних до самоорганізації під час опосередкування реакцій гуморального імунітету та фагоцитозу. При фізіологічному перебігу вагітності на поверхні трофобласта виявляються моноклональні антитіла до мембранних комплемент-регуляторних протеїнів, що перешкоджає адсорбції і активації комплементу та захищає трофобласт від комплементзалежних цитотоксичних реакцій [9, 12, 13]. Для механізму класичного шляху активації комплементу необхідно утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів.

Ураховуючи отримані результати, були виявлені функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних групи високого інфекційного ризику. У зв'язку з цим доцільним було визначення у динаміці гестації показників активності комплементу.

Згідно з отриманими даними, у I триместрі гестації гемолітична активність класичного шляху активації комплементу (CH₅₀) у вагітних I групи становила 117±5,8 у.о. проти 69±6,2 у.о. у II групі і майже у півтора рази перевищувала цей показник. Вірогідна активація системи комплементу у вагітних I групи, порівняно з вагітними контрольної групи (p<0,05), у період формування фетоплацентарного комплексу посилювала гіперсенсibiliзацію, що відіграє додаткову пошкоджувальну роль у розвитку плацентарної тканини. У II триместрі гестації рівень CH₅₀ у I групі становив 93±6,3 у.о. та був достовірно нижчий (p<0,05), ніж у II групі (101±7,2 у.о.). Наприкінці вагітності цей показник становив в основній групі 123±6,7 у.о. проти 139±6,8 у.о. у контрольній групі і не мав вірогідних розбіжностей (p>0,05).

Підвищення показників гемолітичної активності комплементу протягом I триместра гестації у вагітних I групи відображало напруження ефекторної ланки імунної системи і у II триместрі змінювалось суттєвим зниженням рівня CH₅₀. На нашу думку, це можна пояснити

підвищенням локального споживання компонентів комплементу під час прозапальних та гіперкоагуляційних реакцій у мікроциркуляторному руслі плаценти за її неспроможності нейтралізувати існуючу гіперкомплементемію у периферійному кровообігу. Поступове підвищення рівня CH₅₀ під час вагітності у жінок контрольної групи забезпечувало повноцінну плацентацію і неспецифічний захист організму вагітної та плода від пошкодження чужерідними антигенами, що набувало особливої актуальності в умовах помірної імуносупресії, необхідної для сприятливого перебігу гестації.

Запаленням є складний імунопатологічний процес, в реалізації якого задіяна значна кількість клітин імунної системи. Зв'язок між лімфоцитами, фагоцитами, макрофагами та іншими клітинами організму забезпечують цитокіни [5, 7, 9, 14].

Під час вивчення механізмів ускладнень вагітності найбільший інтерес викликають дослідження функціонального стану клітин моноцитарно-макрофагальної системи (шляхом визначення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів).

Аналіз показників цитокінової мережі у сироватці крові вагітних продемонстрував (таблиця), що напередодні розродження спостерігалося достовірне збільшення у I групі вмісту у сироватці крові ІЛ-1 (58,99±2,76* пг/мл проти 21,64±2,93 пг/мл), ІЛ-2 (85,32±4,17* пг/мл проти 61,2±6,94 пг/мл (p<0,05) і α-ФНП (15,48±2,2* пг/мл проти 9,84±1,21 пг/мл) (p<0,05) при одночасному зниженні рівнів ІЛ-4 (5,14±0,32* пг/мл проти 13,56±0,87 пг/мл), γ-ІФН (0,12±0,01 пг/мл проти 0,24±0,03 пг/мл) (p<0,01) та ІЛ-10 (7,89±1,85* пг/мл проти 10,89±1,44 пг/мл) (p<0,05) порівняно з групою контролю.

Виразений дисбаланс вмісту цитокінів у сироватці крові напередодні розродження також характеризує високий ступінь інфекційного ризику. У піхвовому вмісті в 37–40 тиж вагітності спостерігаються достовірні відмінності з боку всіх показників цитокінового статусу, але особливо слід виділити виражене збільшення вмісту ІЛ-1 (p<0,001) – одного з основних маркерів розвитку інфекційного процесу.

Отже, як переконливо свідчать результати проведених імунологічних досліджень, пацієнтки I групи становлять групу високого ризику щодо розвитку інфекційних ускладнень під час вагітності, що наочно підтверджується результатами отриманих клінічних результатів – значний рівень акушерських і перинатальних ускладнень.

На нашу думку, підвищена концентрація прозапальних цитокінів визначає порушення коагуляційного гемостазу у матково-плацентарному басейні, що і призводить до розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування серед вагітних основної (I) групи із урогенітальними інфекціями в анамнезі.

ВИСНОВКИ

Отже, особливості імунного гомеостазу у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі характеризуються дисфункцією імунної відповіді. Це проявляється депресією Т-хелперів, Т-кілерів, активних Т-лімфоцитів, зниженням рівнів ІЛ-4, ІЛ-10, γ -ІФН, ІgА при збіль-

шенні показників ІgG, комплементу, вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, α -ФНП та показників Т-супресорів, загальних і активних В-лімфоцитів та дисбалансом цитокінового профілю у півховому вмісті зі збільшенням рівнів α -ФНП, ІЛ-2, ІgG на тлі дефіциту γ -ІФН, ІЛ-10, ІЛ-4.

Зміни показників цитокінового статусу у вагітних I групи є прогностично значущими. Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-8, протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та γ -ІФН у сироватці крові і півховому вмісті можна використовувати як прогностичні критерії ускладнень ще до виникнення їхніх клінічних проявів, особливостей клінічного перебігу вагітності. Дослідження цих показників розширює можливості вибору раціональної, патогенетично обґрунтованої терапії.

Відомості про автора

Кротик Олена Ігорівна – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 804-33-11. *E-mail: krotik.elena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1677-6634

Information about the author

Krotik Olena Ihorivna – Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska St.; tel.: (067) 804-33-11. *E-mail: krotik.elena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1677-6634

Информация об авторе

Кротик Елена Игоревна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 804-33-11. *E-mail: krotik.elena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1677-6634

ПОСИЛАННЯ

1. Ailamazian EK. Placental insufficiency: teaching aid. SPb: 2007. 30 p.
2. Ivanova LA, Titkova EV, Rukhliada NN. Markers of chronic placental insufficiency. *Obstetrics and gynecology of St. Petersburg.* 2017; (3):22-5.
3. Makatsaryia AD, Bytsadze VO, Khyzroeva DKh & Khamany NM. Placental insufficiency in complicated pregnancy and the possibility of using dipyridamole. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 10(4): 72-82.
4. Bakhareva YV. The role of the mechanisms of innate immunity in the implementation of intrauterine infection during pregnancy with a high infectious risk. [Abstract] Moscow: Ros. state honey. un-t of the Federal Agency for Healthcare and Social. development. 2009. 50 p.
5. Zainalova SA, Synchykhyn SP, Stepanian LV. Placental insufficiency – questions of etiopathogenesis, diagnosis, clinical picture and therapy. *Astrakhan Medical Journal.* 2014; 9(2): 15-23.
6. Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuiikova YN. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for correcting mucosal immunity. *Consilium Medicum.* 2016; 18(6). 87-93.
7. Unanian AL, Arakelov SE, Polonskaia LS, Huryev TD, Ylycheva TS, Baburny DV, Kossovych YuM. Placental insufficiency: features of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium medicum.* 2015; 17(6): 37-40.
8. Pluzhnykova TA, Mykhynna EA, Davydova NY, Shohyradze LD.. Experience of using immunoglobulin for intravenous administration in pregnant women with miscarriage and chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018; 67(5): 21-31.
9. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):53-69.
10. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. Histopathological analysis of placenta with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta.* 2019;75:62-7.
11. Makarenko MV, Hovseev DA, Popovskiy AS. The role of urogenital infection in the pregravid preparation of women of fertile age. *Woman's health.* 2015; 1 (97):118-21.
12. Yhnatko YV, Kardanova MA, Tolkach YuY, Fediunyna Y. Decompensated placental insufficiency and critical condition of the fetus. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2015;14(5):36-46.
13. Borovykov YO, Kutsenko YY, Rubynyna ER. Experience in the clinical management of mixed infections of the urogenital tract in women. *Breast cancer. Mother and child.* 2018; 1(1):26-32.
14. Lypatov YS, Tezykov YuV, Lyneva OY, Tiutiunyyk VL, Kan NE, Martynova NV, Dobrodytskaia AD. et al. Pathogenetic mechanisms of the formation of placental insufficiency and preeclampsia. *obstetrics and gynecology.* 2017; (9):64-71.

Статья надійшла до редакції 30.04.2021