

УДК 618.3-008.6-02:612.112]-092(045).

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ АКТИВНОСТИ В-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ И РАЗВИТИЯ ДИСГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ У МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Чеснокова Н.П., Архангельский С.М., Яхамова Н.Н.

*Саратовский государственный медицинский университет, Саратов*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**В работе представлены результаты исследования иммунного статуса матери и плода по показателям содержания в венозной крови матери и пуповинной крови иммуноглобулинов классов A, M и G в момент завершения родов. Проведена сравнительная оценка указанных показателей в 2-х группах: при физиологическом течении беременности и при беременности, осложненной развитием гестоза средней степени тяжести. У беременных со среднетяжелой формой гестоза отмечено развитие дисгаммаглобулинемии в виде повышения содержания Ig G и снижения Ig A и M, в то же время, отмечено повышение содержания всех исследуемых классов иммуноглобулинов в пуповинной крови.**

Проблемы патогенеза гестоза чрезвычайно актуальны в современном акушерстве, поскольку эта форма патологии относится к наиболее распространенным и тяжелым осложнениям беременности [17]. Частота встречаемости данного осложнения составляет от 15,7% до 30,5% по отношению ко всем родам [14]. Гестоз занимает 2-3 место в структуре материнской смертности и обуславливает высокий процент перинатальных осложнений [3]. Перинатальная смертность при гестозе составляет 18-30%, заболеваемость – 64-78% [14]. Согласно данным аналитических справок ГУЗ «Перинатальный центр» г. Саратова за последние 5 лет, частота встречаемости гестоза при беременности не имеет тенденции к снижению, и составляет на 2006 год - 41,4% по отношению ко всем родам.

Отечественная медицина достигла значительных успехов в разработке методов комплексной терапии гестоза, включающей создание лечебно-охранительного режима, гипотензивную терапию с учетом выявленного у беременной типа гемодинамики с использованием, в частности, периферических вазодилататоров, симпатолитиков, блокаторов кальциевых каналов [1, 3, 4]. При среднетяжелой и тяжелой

формах гестоза представляется целесообразным проведение десенсибилизирующей терапии, включающей в себя назначение глюкокортикоидов [4], а также инфузионно-трансфузационной терапии с целью нормализации коллоидно-осмотического и онкотического давления крови, реологических и коагуляционных свойств крови, макро- и микродинамики [3, 4, 18]. К обязательным лечебным мероприятиям относят коррекцию маточно-плацентарного кровообращения, а при необходимости – досрочное родоразрешение [3].

Однако, до настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения относительно пусковых механизмов развития гестоза. В последнее время появляется все больше работ, в которых высказывается точка зрения, что одним из ведущих механизмов развития гестоза является срыв иммунологической толерантности матери по отношению к антигенам плода с последующим формированием у матери иммунокомплексной патологии, системного эндотелиоза, расстройствами регуляции сосудистого тонуса и коагуляционного потенциала крови [4, 5, 15, 18].

В связи с вышеизложенным, очевидна целесообразность дальнейшего изучения проблем патогенеза гестоза, в част-

ности инициирующих механизмов его развития, разработки патогенетически обоснованных принципов терапии, направленных не только на устранение отечного, протеинурического, гипертензивного синдромов, составляющих клиническую картину гестоза, но и на подавление агрессии Т- и В-систем лимфоцитов матери против антигенов плода и, соответственно, устранение инициирующих и поддерживающих развитие гестоза механизмов развития патологии.

В литературе последних лет не проводилась сравнительная оценка уровня иммуноглобулинов в крови матери и пуповинной крови, что позволило бы дополнить существующие представления о роли иммуноаллергического фактора в механизмах развития гестоза.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение иммунного статуса матери и плода в момент завершения родов по интегративным показателям содержания в крови Ig A, Ig G, Ig M для уточнения их роли в механизмах развития гестоза.

#### Материалы и методы исследования

Группа наблюдения включала 15 женщин, беременность которых осложнилась гестозом средней степени тяжести в период с 30 по 38 недели гестации. Группу сравнения составили 15 женщин с неосложненным течением беременности в аналогичные сроки гестации. Распределение женщин по возрасту в группах наблюдения и сравнения было сопоставимым. Степень тяжести гестоза определялась в соответствии с классификацией, рекомендованной МЗ РФ в 1999 году. Для частично-го решения поставленной задачи в данной работе использовали кровь матери, взятую из локтевой вены, и пуповинную кровь, отражающую во многом особенности иммунного статуса плода. Содержание Ig G, Ig M, Ig A в венозной крови матери и пуповинной крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием планшет «Реафарм».

Статистическая обработка показателей содержания Ig G, M и A в венозной крови матери и Ig G в пуповинной крови проведена с использованием параметриче-

ского метода исследования, с помощью прикладных компьютерных программ («Statgraphics», 5.0 и Microsoft «XL»), при котором определялся критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, производился расчет средней арифметической. Достоверность различий ( $p$ ) определяли параметрическим критерием достоверности. В тоже время, в связи с наличием лишь следовых концентраций Ig M и Ig A в пуповинной крови плода при физиологическом течении беременности, статистический анализ возросшего содержания Ig M и Ig A в пуповинной крови плода в случаях беременности, осложненной гестозом, проведен с использованием непараметрических методов.

#### Результаты исследования

Ретроспективный анализ 100 историй родов женщин, беременность которых осложнилась гестозом средней степени тяжести, показал, что среди факторов риска по возникновению данного осложнения беременности ведущее место принадлежит экстрагенитальной патологии. С одинаковой частотой развивается гестоз при патологии мочевыводящей системы, ожирении (83 %), несколько реже (в 74 %) - при болезнях, сопровождающихся артериальной гипертензией. Наличие у беременной женщины нескольких хронических экстрагенитальных заболеваний практически в 100% сочетается с развитием данного вида осложнения беременности. У 76% наблюдавшихся нами пациенток с гестозом выявлена гинекологическая патология инфекционно-воспалительного характера (хронический сальпингофорит, эрозия шейки матки, колпикит и др). Другими сопутствующими гестозу экстрагенитальными формами патологии являлись хронический бронхит, трахеит, пневмония. Эти заболевания встречались в анамнезе у 28 % женщин, беременность которых осложнилась гестозом 2-ой половины беременности. Таким образом, одним из ведущих факторов риска развития гестоза является предшествующая генитальная и экстрагенитальная патология инфекционной природы. Последнее является, с одной стороны, одним из факторов возможного внутриутробного инфицирования плода, а с другой

стороны, косвенным признаком развития иммунодефицитного состояния у матери.

В соответствии с полученными нами данными, развитие гестоза средней степе-

ни тяжести коррелировало с резким увеличением содержания Ig G в крови матери и пуповинной крови (табл. 1).

**Таблица 1.** Уровень содержания в венозной крови матери и пуповинной крови плода иммуноглобулинов классов A, M, G.

Группа наблюдения Изучаемый показатель	Группа женщин с неосложненной беременностью	Группа женщин со среднетяжелой формой гестоза	
<b>Венозная кровь женщин</b>			
	$M \pm m$	$M \pm m$	p
Ig M (г/л)	$1,415 \pm 0,063$	$0,772 \pm 0,056$	$p < 0,001$
Ig A (г/л)	$2,906 \pm 0,080$	$0,9087 \pm 0,051$	$p < 0,01$
Ig G (г/л)	$10,65 \pm 0,0445$	$12,7 \pm 0,365$	$p < 0,01$
<b>Пуповинная кровь</b>			
Ig M (г/л)	Следовая концентрация	0,339	
Ig A (г/л)	Следовая концентрация	1,207	
Ig G (г/л)	$11,049 \pm 0,222$	$13,041 \pm 0,315$	$p < 0,01$

Примечание: n – в группе сравнения и группе исследования равно 15.

p – рассчитано по отношению к показателю женщин с неосложненным течением беременности.

Известно, что Ig класса G представляют собой наиболее изученный класс иммуноглобулинов. Обладая двумя Fab-фрагментами, Ig G образуют с поливалентными антигенами сетевую структуру, вызывая преципитацию антигена, а также агглютинацию и лизис корпуксуллярных патогенных агентов. IgG являются наиболее представительным классом гамма-глобулинов, составляя 70-75% от их общего содержания в крови и, соответственно, образуют основную линию специфических иммунологических механизмов защиты против патогенных возбудителей [19, 12].

Возрастание уровня Ig G в крови матери и пуповинной крови свидетельствует об усилении антигенной стимуляции иммунной системы матери и плода и, по всей вероятности, является одним из патогенетических факторов развития иммуноаллергических реакций, в частности, иммунокомплексной патологии, при гестозе. Указанный вывод может быть аргументирован данными литературы, согласно которым развитие среднетяжелой формы гестоза сочетается с увеличением в крови

циркулирующих иммунных комплексов, формирующихся при участии Ig G [4]. В связи с этим, становится очевидным механизм нарушений маточно-плацентарного кровотока при гестозе, характеризующийся развитием полнокровия ворсин, явлениями тромбоза, очаговых некрозов базальной пластины, кровоизлияний в межворсинчатое пространство [4].

Как показало проведенное нами исследование, среднетяжелая форма гестоза характеризуется резким уменьшение содержания иммуноглобулинов класса M в венозной крови матери, что свидетельствует об отсутствии адекватных системных иммунологических механизмов первой линии защиты у матери. В то же время, обращает на себя внимание факт увеличения содержания Ig M в пуповинной крови (табл. 1).

Касаясь значимости выявленных нами изменений, следует отметить, что иммуноглобулины класса M являются наиболее ранними как в филогенетическом, так и в онтогенетическом отношении. В эмбриональном периоде и у ново-

рожденных синтезируются в основном Ig M. На их долю приходится около 10 % общего количества иммуноглобулинов, средняя концентрация составляет около 1,0 г/л. Образование Ig M обеспечивает первую линию защиты, при иммунном ответе [12]. В связи с этим, выявленный нами факт повышения уровня иммуноглобулинов класса M в пуповинной крови быть одним из косвенных признаков или внутриутробного инфицирования плода или развития аутоиммунного конфликта матери и плода, что требует дальнейшего разрешения.

Определение уровня Ig A в венозной крови женщин с гестозом средней степени тяжести позволило выявить резкое снижение их количества, в то время как в пуповинной крови обнаружено достаточно высокое содержание Ig A. При физиологическом течении беременности обнаружены лишь следовые концентрации этого иммуноглобулина в пуповинной крови (табл. 1).

Касаясь биологической значимости выявленного нами феномена снижения уровня Ig A в крови матери и возрастания их содержания в пуповинной крови, следует отметить, что основная функция гуморальных Ig A заключается нейтрализации токсинов, активации фагоцитоза и системы комплемента, обеспечении противовирусной защиты организма матери и плода [19].

Резюмируя приведенные нами факты в целом, следует заключить, что возрастание уровня всех классов иммуноглобулинов (Ig A, M, G) в пуповинной крови свидетельствует об активации иммуногенеза у плода в случаях осложнения беременности развитием гестоза и, по всей вероятности, о важной роли иммуноаллергических механизмов в инициации гестоза.

### **Выводы**

1. Результаты исследований иммунного статуса беременных со среднетяжелой формой гестоза свидетельствуют о развитии дисгаммаглобулинемии, характеризующейся резким нарастанием в венозной крови уровня Ig G при одновременном снижении иммуноглобулинов классов A и M.

2. Снижение уровня иммуноглобулинов классов A и M в крови пациенток со

среднетяжелой формой гестоза может быть подтверждением неадекватной активации первой линии иммунологических механизмов защиты слизистых оболочек матери и маточно-плацентарного барьера против антигенов, несущих генетически чужеродную информацию.

3. Изучение иммунного статуса плода и выявление увеличения содержания в пуповинной крови иммуноглобулинов классов A, M и G свидетельствует о выраженной активации иммуногенеза.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике / Э.К. Айламазян. - Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1995. – 281 с.
2. Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой.– М.: Медицина, 2000. – 418 с.
3. Архангельский, С.М. Прогноз течения и исхода тяжелого гестоза при оперативном родоразрешении: Дис ...д-ра. мед. наук / С.М. Архангельский; ГОУ ВПО СГМУ. - Саратов, 2002. – С. – 6-7.
4. Глухова Т.Н. Патогенез расстройств системной гемодинамики, регионарного кровотока и микроциркуляции при гестозе. Патогенетическое обоснование принципов их медикаментозной коррекции. Дис ...д-ра. мед. наук / Т.Н. Глухова; ГОУ ВПО СГМУ. – Саратов, 2004. – С. –24-39.
5. Проблемы этиологии и патогенеза гестоза / Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов и др. // Успехи современного естествознания. –2002. - № 2. - С. 56-61.
6. Дуда И.В. Клиническое акушерство / И.В. Дуда, В.И. Дуда. – Мн.: Высш. шк., 1997. – 604 с.
7. Зильбер А.П. Акушерство глазами анестезиолога / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман. – Петрозаводск.: Изд-во ПГУ, 1997. – 397 с.
8. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова и соавт. – М.: Медицина, 2000. - 315 с.
9. Кулаков В.И. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко, В.А Бурлев // Акуш. и гин. – 1995, - № 6. – С. 3-5.

10. Кулаков В.И. Новые подходы к терминологии и лечению гестоза / В.И Кулаков, Л. Е. Мурашко // Акуш. и гин. – 1998. - №5.- С 3-6.
11. Кулаков В.И. Экстренное родоразрешение / В.И. Кулаков, И.В. Прошина. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – 276 с.
12. Ледванов М.Ю. Введение в клиническую иммунологию / М.Ю. Ледванов, В.Ф. Киричук. – М.: Академия естествознания, 1996. – 141 с.
13. Морфология почек после перенесенной эклампсии / Л.Е. Мурашко, Н.М. Ильинский, Я.Г. Мойсяк и др. // Пробл. беременности. – 2001. - № 4. – С. 39-42.
14. Возможности прогнозирования гестоза и тактика ведения беременности / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.Г. Нестеренко и др. // Пробл. беременности. – 2001. - №3. – С. 53-56.
15. Садчиков Д.В. Гестоз / Д.В. Садчиков, Л.В. Василенко, Д.В. Елютин. – Саратов.: Сар. кн. изд-во, 1999. – 228 с.
16. Серов В.Н. Практическое акушерство / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: Медицина, 1989. - 512 с.
17. Серов В.Н. Практическое акушерство / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: Медицина, 1997. – 493 с.
18. Сидорова И.С. Поздний гестоз / И.С. Сидорова. – Москва: Медицина, 1996.
19. Чеснокова Н.П. Инфекционный процесс / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, Е.В. Понукалина. - М.: Медицина, 2006. С. 239-248.
20. High-dose dexamethazone a terapeutic option for patients with Help syndrome / J.N. Martin, E.F. Magann et al. // Contemporary Obst. and Gyn. – 1999. Vol. 1; P. 55-57.

**FEATURES OF B-CELL ACTIVITY DERANGEMENT AND  
DISGAMMAGLOBULINEMIA IN MOTHERS AND FETUS IN PREGNANCY  
COMPLICATED BY TOXICOSIS**

Chesnokova N.P., Arkhangelsky S.M., Yakhamova N.N.

Saratov State Medical University, Saratov

The research deals with the results of mother and fetus immune status investigations and indexes of A, M, G classes of immunoglobulins in mothers venous blood during the last phase of delivery. A comparative analysis of these indexes was made in 2 groups in physiologic pregnancy course and in pregnancy complicated by the development of disgammaglobulinemia in the form of Ig G increase and Ig A, Ig M decreas was observed in pregnant women with gestosis of mild severity. At the same time the index increase of all studies classes of immunoglobulins in funic blood was estimated.