

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

НИГЯР КАМАЛ кызы АБДУЛЛАЕВА

**РОЛЬ НЕЙРОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ
В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ**

3215.01 – Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора философии по медицине

Баку – 2017

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии-2 Азербайджанского медицинского университета

Научный руководитель:

доктор наук по медицине, профессор

Х.Ф.БАГИРОВА

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине

З.Ф.АББАСОВА

доктор наук по медицине, доцент

С.Г.СУЛТАНОВА

Ведущее учреждение: Кафедра акушерства и гинекологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им.А.Алиева,

Защита состоится «_____» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета D.03.011 при Азербайджанском медицинском университете

Адрес: AZ1022, г. Баку, ул. А.Гасымзаде, 14 (конференц-зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета D.03.011

доктор наук по медицине, доцент

Э.А.АЛИЕВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Преэклампсия (ПЭ), являясь одним из осложнений беременности, сопровождается наличием отеков, протеинурии и нередко служит причиной материнской и перинатальной патологии и летальности. На долю перинатальной смертности вследствие преэклампсии приходится 10-30% всех летальных исходов. Выявлено, что, по сравнению со здоровыми женщинами, в группах с преэклампсией перинатальные потери встречаются в 4 раза чаще. У 25% живорожденных детей, матерями которых являлись пациентки, страдающие преэклампсией, отмечалось отставание в плане физического развития организма [Ahmed A., 2011; Дубовой А.А., Леньшина Н.В., 2013; Буштырева И.О. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2016].

Данные литературы показывают, что частота преэклампсии составляет 7-16%. Это осложнение беременности развивается у 6-12% здоровых беременных и у 20-40% беременных, имеющих экстрагениральную патологию, особенно заболевания печени и почек [Al-Safi Z. et al., 2011; Ветров В.В. и соавт., 2012; Жернаков Е.В., 2014].

Преэклампсия – это одно из наиболее обсуждаемых осложнений беременности. Ежегодно во многих странах мира проводится большое количество исследований, главной целью которых является выяснение причины развития этого осложнения беременности, его предупреждение и лечение. Однако, несмотря на проведение многочисленных работ, посвященных вопросам ПЭ, ряд этиологических и патогенетических аспектов данного осложнения беременности до конца не изучен, а результаты некоторых исследований противоречивы. Нет единой гипотезы возникновения ПЭ, объясняющей все вопросы, связанные с данным осложнением беременности.

В настоящее время большое значение в развитии ПЭ придается иммунным нарушениям. Рядом авторов изучены различные провоспалительные цитокины и клетки фагоцитарного ряда, как факторы риска формирования данной патологии, однако полученные в ходе исследований результаты значительно противоречат друг другу. Роль механизмов адаптивного иммунного ответа и факторов его регуляции в патогенезе возникновения и развития ПЭ также мало изучена, а результаты исследований не являются статистически достоверными.

Согласно современным представлениям, для нервной и иммунной систем, играющих существенную роль в гомеостазе, адаптивных и

защитных процессах организма, характерна как высокая степень автономии, так и тесное, сложное двустороннее взаимодействие, которое происходит посредством нейротрансмиттеров и иммунотрансмиттеров – цитокинов [LaMarca B. et al., 2011].

В настоящее время существует множество научных работ, доказывающих, что одной из причин развития ПЭ является образование антител иммунокомпетентными клетками матери в ответ на проникнувшие в материнский кровоток через маточно-плацентарный барьер антигены плода [Сидорова И.С., Галинова И.Л., 2006; Барановская Е.И. и соавт., 2016].

Таким образом, ПЭ остается не до конца изученным осложнением беременности, единого мнения о причинах развития ПЭ на современном этапе не существует. Несмотря на многочисленные попытки прогнозирования ПЭ, введение мониторинга и методов интенсивной терапии, досрочное родоразрешение не позволили получить тот результат, который хотелось бы получить. Исследования последних лет свидетельствуют, что ПЭ у беременных полностью предотвратить не представляется возможным.

В связи с вышесказанным, изучение данной проблемы сохраняет свою актуальность.

Цель исследования. Изучение роли нейроиммунных механизмов в развитии преэклампсии у беременных.

Для достижения данной цели, были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Провести анализ клинического течения беременности, осложнённой развитием преэклампсии.
2. Изучить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, системы комплемента у беременных женщин с преэклампсией.
3. Исследовать особенности цитокинового профиля (ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- γ) у беременных с преэклампсией.
4. Оценить уровень нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у беременных с преэклампсией и неосложненной беременностью.
5. Провести корреляционный анализ взаимосвязей изученных нейроиммунных параметров при преэклампсии и неосложненной беременностью в сравнительном аспекте и определить их возможную патогенетическую роль в развитии преэклампсии.

Научная новизна. Научно подтверждена концепция гестационно-

го эндотелиоза с позиций нарушения регуляции иммуноопосредованных процессов и учетом вклада факторов риска ПЭ.

Получены новые данные о нейроиммунном взаимодействии при преэклампсии, позволяющие дополнить схему патогенеза данного осложнения беременности. Выявлены различия цитокинового профиля и уровня НСЕ у беременных с преэклампсией. Установлено, что повышение концентрации НСЕ в сыворотке крови с параллельным повышением иммунных параметров является прогностическим маркером развития преэклампсии у беременных. Получены новые результаты о характере нейроиммунных нарушений у беременных с преэклампсией, проявляющихся изменением, как количественных характеристик отдельных параметров, так и структуры внутри- и межсистемных корреляционных взаимосвязей между показателями иммунитета и НСЕ.

Составлена схема нейроиммунного механизма ПЭ умеренной степени тяжести и определены корреляционные взаимодействия иммунокомпетентных клеток и НСЕ.

Установлено, что у беременных с ПЭ умеренной степени тяжести страдает как маточно-плацентарное, так и плодово-плацентарное кровообращение.

На основании доплерометрических исследований у женщин с ПЭ выявлена ишемия плаценты, которая рассматривается как ведущий фактор, обуславливающий эндотелиальную дисфункцию.

Практическая значимость. Выявлены характерные изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, показателей системы комплемента, цитокинового профиля у беременных с преэклампсией.

Установлена диагностическая ценность определения НСЕ в сыворотке крови у беременных с преэклампсией, как объективного критерия проницаемости гематоэнцефалического барьера. Определение уровня НСЕ в сыворотке крови у беременных позволит более точно оценить степень тяжести преэклампсии, определить дальнейшую тактику ведения беременности. Содержание НСЕ может явиться критерием в необходимости досрочного родоразрешения у данного контингента беременных.

Получены новые данные об особенностях иммунологической регуляции в сопоставлении с уровнем НСЕ в крови в сроке 20-22 нед.

Результаты исследования вносят определенный вклад в изучение механизмов возникновения и развития ПЭ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

- На возникновение и развитие ПЭ влияет возраст, первая беременность, сочетанные хронические экстрагенитальные заболевания, отягощенный гинекологический и акушерский анамнез.
- Беременность на фоне ПЭ умеренной степени тяжести сопровождается осложнениями в первой и второй половине. В патогенезе осложненного течения беременности с ПЭ лежит совокупность нарушений в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.
- У беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести определяются изменения в клеточном и гуморальном звене иммунитета, с преобладанием цитотоксического действия и чрезмерного накопления в крови ЦИК и высокая концентрация НСЕ в крови.
- Цитокиновый дисбаланс и активация компонентов системы комплемента положительно коррелирует с гиперпродукцией НСЕ.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и основные рекомендации используются в практической работе и внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии АМУ(17.11.2015) и научном семинаре Апробационной комиссии Диссертационного совета D03.011 при Азербайджанском медицинском университете (09.03.2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи зарубежом.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5-ти глав, в которых представлены данные литературы, характеристика материалов и методов исследования, результаты собственных наблюдений, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, список использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 19 рисунками. В библиографический указатель включено 218 источников литературы, в том числе 77 работ – на русском и 141 работа – на других иностранных языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 117 женщин с преэклампсией (ПЭ) умеренной степени во II и III триместре беременности (с 22 нед.). Клинический материал был отобран в родильном доме №5 г.Баку.

Контрольную группу составили 20 соматически здоровых женщин

с неосложненной физиологически протекающей беременностью.

Средний возраст в основной группе составил $26,5 \pm 3,22$, в контрольной группе – $23,6 \pm 2,44$ лет.

В основной и контрольной группах почти половина обследованных не работали и не имели образования. Наследственность у обследованных женщин не была отягощена, социально-бытовые условия удовлетворительные.

При диагностировании ПЭ руководствовались методическими рекомендациями экспертов американской Рабочей группы по АГ в период гестации, согласно которым АД 140/90 мм рт.ст. или выше, повторяющееся в двух измерениях, произведенных с интервалом не менее 6 часов после 20-й недели беременности и протеинурия 300 мг и более в суточной моче.

Обследование беременных состояло из сбора анамнеза, изучения соматического статуса, менструальной, репродуктивной функции, течения предыдущих беременностей. Всем беременным проводилось УЗИ с применением стандартных методик эхографии – трансабдоминального сканирования и доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях, артерии пуповины. Исследования проводили на аппарате «Aloka-SSD-1700» (Япония) с использованием с использованием конвексного датчика 3,5 МГц в двухмерном эхорежиме.

Для оценки состояния кровотока использовали индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (СДО).

Субпопуляции лимфоцитов определяли иммунофлюоресцентным методом. Для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток (ИКК) использовали моноклональные антитела и реактивы фирмы «Клоноспектр» (Россия). Концентрацию Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-лимфоцитов хелперов-индукторов ($CD4^+$), супрессоров-цитостатиков ($CD8^+$), естественных киллеров ($CD16^+$) определяли в сыворотке крови методом фенотипирования наборами фирмы ООО «Сорбент» (Россия, Москва). Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini и соавт. [Mancini G. et al., 1965]. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили методом преципитации. Концентрацию цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α и ИФН- γ определяли в периферической крови твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Количественный анализ нейроспецифической енолазы (NSE) проводили методом ELISA – твёрдофазный (гетерогенный) вариант иммунофермент-

ного анализа с пределом чувствительности 128 нг/мл, предложенный Engvall E., Perlmann P. et al. [1972] и Van Weeman B.K. et al. [1974], с использованием набора фирмы «Fuyirebio Diagnostics» (Гетеборг, Швеция).

Определение функциональной активности белков системы комплемента (C1-C5) в сыворотке крови проводили в микропанелях с помощью комплекта реагентов (НИИ гематологии и переливания крови г. Киров, Россия), в соответствии с инструкцией.

Статистическую обработку полученных данных производили в программе «Statistika», Excel. Для определения достоверности разности средних величин использовался критерий Стьюдента (t) для выборок разного объема (n) с последующим вычислением вероятности ошибки (p). Корреляционный анализ проводился с помощью расчета показателя ранговой корреляции Спирмена [Гланц Ст., 1999].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика и особенности течения гестационного периода обследованных женщин с преэклампсией умеренной степени тяжести

У беременных с ПЭ уровень САД и ДАД составил $145,85 \pm 7,60$ и $103,8 \pm 8,67$ мм рт.ст., соответственно, что на 30 мм рт.ст. было выше аналогичных показателей у женщин контрольной группы.

у 46 (39,3%) беременных основной группы и 19 (95%) контрольной группы отмечалась протеинурия до 1,5 г/л, а у 71 (60,7%) женщин основной и у 1 (5,0%) беременной контрольной группы – выраженная протеинурия (1,5-2,0 г/л). Средний уровень разовой протеинурии у обследованных беременных с ПЭ составил $1,90 \pm 0,21$ г/л. Максимальные значения протеинурии, равные 2,0 г/л встречались у 78 (66,7%). Среднесуточная протеинурия в этой группе составила $2,55 \pm 0,75$ г/с.

Таким образом, для беременных с ПЭ было характерным повышение САД (на 30 мм рт.ст.) и ДАД (на 30 мм рт.ст.), высокая протеинурия, превышающая контрольную величину в среднем в 3,6 раз ($p < 0,01$).

Согласно полученным результатам в основной группе отеки отмечались у 84 женщин, а головная боль – у 17 беременных.

При анализе соматического анамнеза выявлено, что в группе женщин с ПЭ достоверно чаще встречалась избыточная масса тела – 21,4% (контроль – 5,0%) и хронический пиелонефрит – 19,6% (конт-

роль – 0).

В целом, число экстрагенитальных заболеваний у беременных с ПЭ встречалось в 92,3% случаев, в контрольной группе – в 40,0% случаев. Гинекологическими заболеваниями в основной группе страдали 96 (82,0%), в контрольной группе – 10 (50,0%) женщин. В структуре гинекологических заболеваний у женщин с ПЭ в анамнезе преобладали кольпиты различной этиологии (34,2%), а также воспалительные заболевания шейки матки и придатков (53,8%), эрозия шейки матки (27,3%).

У 62 (53,0%) женщин с ПЭ настоящая беременность была первой, а у 55 (47,0%) – повторная. При этом повторнобеременных первородящих было 29 (24,8%), повторнобеременных повторнородящих – 26 (22,2%) пациенток. Пациентки основной группы до настоящей беременности достоверно чаще имели токсикоз беременных (29,1%), внематочную (5,4%) и замершую беременность (7,3%), фетоплацентарную недостаточность (9,1%), гестационный пиелонефрит (16,4%) и гестационную гипертензию (5,4%).

Среди осложнений в I триместре настоящей беременности у женщин основной группы чаще отмечались токсикоз (17,1%) и неспецифический кольпит (13,7%). Угроза невынашивания беременности отмечалась в 7,7% случаев, без осложнений беременность протекала у 54,7% женщин. Во II триместре преобладали гестоз легкой степени (42,7%), угроза прерывания беременности и синдром задержки роста плода (17,9%, соответственно), а также субкомпенсированная плацентарная недостаточность (15,4%). III триместр характеризовался осложненным течением беременности у всех 117 (100%) женщин: угроза преждевременных родов (45,3%), плацентарная недостаточность (26,5%) синдром задержки роста плода (18,8%), обострение хронического пиелонефрита (11,1%) и генитальных инфекций (20,5%).

Сравнительный анализ возникших осложнений у пациенток основной группы в различные сроки беременности показал, что частота их увеличивалась пропорционально сроку беременности.

Сроки появления клинических симптомов ПЭ распределились следующим образом: в сроках 22-24 недель клиническая картина проявилась в у 46 (39,3%), в сроках 25-30 недели – у 55 (47,0%), в сроках более 30 недель – у 16 (13,7%) женщин.

Таким образом, в результате проведенного анализа клинические симптомы ПЭ у большинства беременных выявлялись до 30 недель беременности, что подтверждает роль сочетания факторов риска в бо-

лее раннем развитии ПЭ.

Характеристика эхографических, доплерометрических и иммунорегуляторных показателей беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести

У беременных с ПЭ в сравнении с беременными контрольной группы СДО в правой почечной артерии был повышен на 46,5% ($p<0,05$), в левой – на 37,1% ($p<0,05$), ИР – соответственно на 14,3% и 4,4%. У всех 117 беременных основной группы предел колебания СДО в обеих артериях превышал таковой в контрольной группе, а максимальные значения ИР, находящиеся в интервале 0,80-85 и 0,80-0,82 соответственно в правой и левой почечной артерии, определялись у 55 (47,0%) и 69 (59,0%) женщин.

Таким образом, полученные доплерометрические показатели отражали закономерности изменений сопротивления сосудов при ПЭ.

У женщин основной группы в маточной артерии СДО превышал контрольные значения в 1,3 раза, ИР – в 1,4 раза, в спиралевидных артериях – в на 1,2 и 1,7 раз ($p<0,05$) соответственно, в артериях пуповины СДО был повышен в 1,3 раза, ИР – в 1,6 раз ($p<0,05$).

У беременных с ПЭ средней тяжести выявлено нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которое выражалось повышением в сыворотке крови количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD95^+$ лимфоцитов, снижением натуральных киллеров, повышением уровня IgG и IgM, снижением IgA, а также достоверно высокой концентрацией ЦИК.

При определении цитокинового профиля у беременных с ПЭ во II триместре отмечался двукратно повышенный уровень ФНО- α в крови ($p<0,05$). В отношении содержания других цитокинов наблюдалась тенденция к повышению. Количество ИЛ-8 у беременных основной группы превышало значения контрольной группы на 37,4% ($p<0,05$), количество ИЛ-10 – на 30,1% ($p<0,05$), количество ИФН- α и ИФН- γ – на 11,5% и 18,3% соответственно. Максимальное значение ФНО- α , находящееся в пределах от 45 до 49,7 пг/л, встречалось в 42,7% случаев, максимальное значение ИЛ-8, находящееся в интервале 50-19,0 пг/мл (в 34,2% случаев), максимальное значение ИЛ-10, находящееся в пределах 13-15,8 пг/мл (в 32,5% случаев).

В III триместре концентрация ИЛ-8 и интерферонов альфа и гамма повысилась в сравнении с контрольными показателями на 38,1%, 35,6% и 44,7% соответственно. При этом отмечалось снижение проти-

вовоспалительного ИЛ-10 на 20,8% (рис. 1).

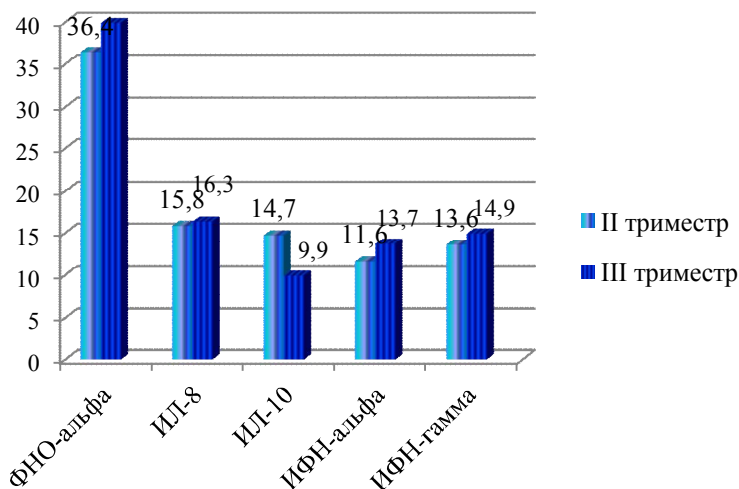


Рис. 1. Содержание цитокинов в крови у беременных с ПЭ во II и III триместре беременности

Анализ динамики цитокинов выявил, что если во II триместре содержание ФНО-α в периферической крови у беременных с ПЭ в сравнении с контрольной увеличивалось в 2,0 раза ($p < 0,05$), то в III триместре разница составила 2,9 раз ($p < 0,01$), уровень ИЛ-8 также повысился с разницей от 37,4% до 38,1%, ИФН-α - и ИФН-γ соответственно с 11,5% и 18,3% до 35,6% и 44,7%. Анализ концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови беременных с ПЭ в III триместре в сравнении со II триместром снизился, а у беременных контрольной группы, напротив, повысился с $11,3 \pm 1,13$ пг/мл до $12,5 \pm 2,10$ пг/мл.

Таким образом, у беременных с ПЭ мы наблюдаем преобладание провоспалительного цитокина (ФНО-α) над противовоспалительным цитокином (ИЛ-10) и с развитием беременности разница эта увеличивается.

При определении содержания компонентов системы комплемента содержание C1 в крови беременных с ПЭ в сравнении с контрольной группой было выше на 10,8%, C3 – на 41,8% ($p < 0,05$), C3a – на 47,7% ($p < 0,05$), C4 – в 2,1 раз ($p < 0,05$) и C5a – на 13,8%. Уровень C5 в крови

обследованных обеих групп практически не различался.

В III триместре отмечалось повышение содержания С1 на 16,5%, С3 – на 42,5% ($p<0,05$), С3а – на 54,8% ($p<0,05$), С4 – в 2,1 раза ($p<0,05$), С5 – на 5,9% и С5а – на 33,4% ($p<0,05$). У беременных с ПЭ при сопоставлении показателей системы комплемента в III триместре по сравнению со II триместром установлено повышение С1 на 10,3%, С3а – на 15,7%, С4 – на 2,0%, С5 – на 9,5% и С5а – на 18,3%. В III триместре лишь уровень компонента С3 практически не изменился.

При определении концентрации НСЕ в сыворотке крови выявлено ее повышение у беременных с ПЭ.

Содержание НСЕ у беременных с ПЭ средней тяжести превышало контрольную величину в 1,5 раза ($p<0,05$). При этом, если во II триместре средняя величина его равнялась $15,11 \pm 1,9$ нг/мл, то в начале III триместра уровень НСЕ увеличивался и в среднем достиг $17,20 \pm 2,6$ нг/мл, что на 13,8% было выше показателей II триместра.

Максимальная величина НСЕ встречалась у женщин с сочетанной патологией в обоих триместрах. При сравнении с контрольными показателями во II триместре уровень НСЕ в сыворотке крови беременных с сочетанной патологией был выше в 1,6 раз ($p<0,05$), в III триместре – в 1,9 раз ($p<0,05$) (рис. 2).

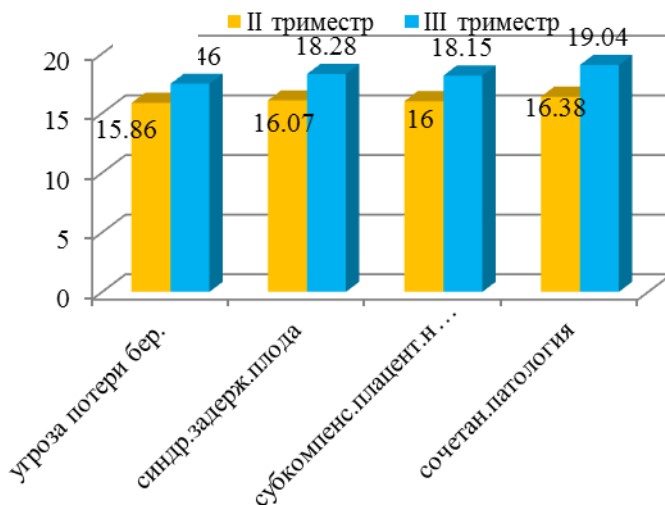


Рис. 2. Средняя концентрация НСЕ у беременных с ПЭ с различными гестационными осложнениями

В группе женщин с угрозой потери беременности эта разница со-

ставила соответственно 1,6 и 1,7 раз ($p<0,05$), у беременных с синдромом задержки плода – 1,6 и 1,8 раз ($p<0,05$) и у беременных с плацентарной недостаточностью – 1,6 и 1,8 раз ($p<0,05$).

У 30 беременных основной группы с сочетанной АГ и протеинурией уровень НСЕ повышался до $19,02\pm0,51$ нг/мл. У 37 беременных при отсутствии гипертензии, но при сочетании отёков и протеинурии концентрация НСЕ в крови была несколько ниже и составила – $14,77\pm0,86$ нг/мл.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что величина НСЕ зависит от первых симптомов ПЭ, т.е. АГ, протеинурии и отеков. Наиболее высокая концентрация НСЕ отмечалась у беременных с осложненным течением гестации, особенно с сочетанной патологией. У беременных с ПЭ умеренной степени тяжести наблюдается повышение уровня НСЕ по мере развития гестации.

У беременных основной группы корреляции между параметрами клеточного звена иммунитета и НСЕ во II и III триместре были выражены сильнее по сравнению с контролем, что выражалось в количестве корреляционных связей (табл.1). Как видно из данной таблицы, у беременных контрольной группы во II триместре были 3, а в III триместре 2 связи, тогда как в основной группе НСЕ коррелировал со всеми параметрами клеточного звена иммунитета. Следовательно, изменение количества НСЕ и субпопуляционного профиля в крови беременных с ПЭ способствовало образованию взаимосвязей.

При анализе корреляционных связей НСЕ с показателями гуморального иммунитета у беременных основной группы обнаружен разнонаправленный характер связей, имеющих в контрольной группе. У беременных контрольной группы между содержанием НСЕ и IgG выявлена средняя корреляционная связь ($r=0,407$), но на фоне ПЭ эта связь ослабляется, и коэффициент корреляции между НСЕ и этим иммуноглобулином становится равным 0,217. Напротив, у беременных с ПЭ в сравнении с контрольной группой отмечено достоверное усиление связи между НСЕ и IgM в 6,4 раза ($p<0,001$). По сравнению с контролем у беременных основной группы связь НСЕ с IgA ослабла и стала отрицательной.

Анализ корреляционных связей НСЕ с параметрами цитокинового статуса выявил сильную положительную связь с ФНО- α у беременных с ПЭ во II и III триместре, тогда как в контрольной группе между ними связи не отмечалось.

Таблица 1

Корреляционные связи (r Спирмена) между количеством НСЕ и иммунными параметрами у беременных с ПЭ

Показатель	коэффициент корреляции r НСЕ			
	II триместр		III триместр	
	основная группа (n=117)	контрольная группа (n=20)	основная группа (n=117)	контрольная группа (n=20)
CD3 ⁺	0,437**	0,101	0,557	-
CD4 ⁺	0,336*	0,188	0,120	0,265
CD8 ⁺	0,226	-	0,518**	0,102
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,328	-	0,127	-
CD16 ⁺ 56 ⁺	0,347	-	0,418	-
CD19 ⁺	0,200	0,117	0,177	-
CD95 ⁺	0,639***	0,101	0,677	-
ЦИК	0,549***	0,103	0,648***	0,110
IgA	-0,188	0,502	-0,198	0,494
IgM	0,662***	0,104	0,668***	0,101
IgG	0,217	0,407	0,220	0,418
ФНО- α	0,705	-	0,739	-
ИЛ-8	0,559*	0,361	0,612***	0,246
ИЛ-10	-0,572	0,417	-0,580**	0,315
ИФН- α	0,551*	0,317	0,499*	0,251
ИФН- γ	0,601***	0,262	0,611*	0,311
C1	0,477**	0,125	0,483**	0,177
C3	0,506**	0,212	0,485**	0,184
C3a	0,531***	0,110	0,474*	0,203
C4	0,443**	0,212	0,465*	0,202
C5	0,402	-	0,424	-
C5a	0,417	-	0,438	-

Примечание: достоверность различий с контролем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

Достоверно средняя корреляционная связь по сравнению с контрольной наблюдалась у беременных с ПЭ между НСЕ и другими цитокинами и интерферонами. Как показали полученные результаты, увеличение количества НСЕ взаимодействовало с цитокиновым дисбалансом, который определялся у беременных с ПЭ.

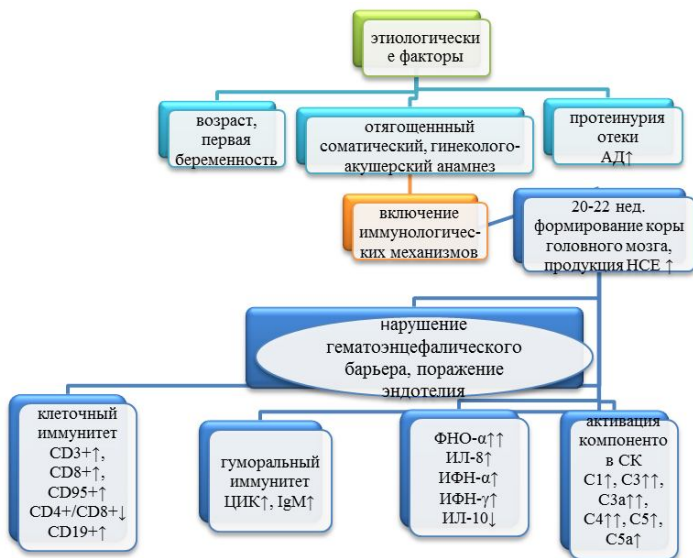
Сопоставительный анализ уровня НСЕ и компонентов комплемента у беременных с ПЭ свидетельствовал о наличии умеренной положительной корреляции между ними в обоих триместрах. Обращало на себя внимание отсутствие корреляции между НСЕ и компонентом С5 и С5а у беременных контрольной группы, но при ПЭ между ними возникла средняя положительная корреляция.

Таким образом, проведенный сопоставительный анализ содержания НСЕ, иммунологических маркеров и цитокинового статуса в сыворотке крови беременных с ПЭ показал наличие корреляционных связей разной силы и характера. Мы не исключаем, что образование этих связей может отражать степень выраженности повреждения трофобласта, особенно повреждающего воздействия на него провоспалительного ФНО- α . Содержание НСЕ в сыворотке крови беременных с ПЭ характеризовалось появлением положительной корреляции с провоспалительным цитокином и отрицательной – с противовоспалительным.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что при беременности, осложненной во втором триместре ПЭ умеренной степенью тяжести, имеет место неполноценность механизмов положительной активации иммунокомпетентных клеток. Преэклампсия умеренной степени во II и III триместре беременности в большей мере ассоциируется с нарушением дифференцировки лимфоидных клеток, усилением действия провоспалительных цитокинов, активацией компонентов комплемента и повышенным уровнем НСЕ.

На основании собственных результатов и учитывая данные исследований предыдущих годов, а также накопленный опыт других исследователей была составлена схема нейроиммунного механизма ПЭ средней степени тяжести (рис. 3).

Результаты данного исследования позволяют предположить, что вероятность развития ПЭ у беременных определяется не возрастом, или видами соматических, гинекологических заболеваний или осложнений предыдущих беременностей (хотя указанные факторы и оказывают определенное влияние на прогрессирование и тяжесть заболевания), а повреждением эндотелия сосудов и повышением НСЕ. Возможно, что исходное повреждение эндотелия не диагностировано. Следует учитывать и тот факт, что у женщин, у которых впоследствии развилась ПЭ, могут быть неучтенные или не диагностированные неблагоприятные факторы, способствующие развитию эндотелиоза в биологической системе мать-плацента-плод.



Примечание: ↑↑ - достоверное увеличение

Рис. 3. Схема нейроиммунного механизма ПЭ средней степени тяжести

Следует указать, что цитокиновый дисбаланс – повышение провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов усиливает воспалительный процесс.

Таким образом, анализ иммунорегуляторного статуса и продукцией НСЕ при ПЭ выявил взаимообусловленную дисрегуляторную патологию нейроиммунных взаимодействий.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что клинические проявления течения беременности на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести характеризовались различными осложнениями: во II триместре преобладали угроза прерывания беременности (17,9%), синдром задержки роста плода (17,9%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (15,4%); в III триместре наиболее распространенными осложнениями были угроза прерывания беременности (45,3%), плацентарная недостаточность (26,5%), обострение генитальных инфекций (20,5%), синдром задержки роста плода (18,8%).

2. Выявлено, что у беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести выявлено нарушение нормального процесса дифференцировки лимфоцитов и доминирование цитотоксического звена иммунитета, о чем свидетельствует повышенное абсолютное количество $CD16^{+}56^{+}$ -клеток (на 7,1%) и превалирование $CD8^{+}$ лимфоцитов (на 9,0%). Субпопуляционный дисбаланс Т-лимфоцитов сопровождался достоверным повышением уровня $CD95^{+}$ -лимфоцитов (в 2,3 раза, $p<0,05$). На фоне преэклампсии умеренной степени тяжести изменения в гуморальном звене иммунитета выражаются повышенным уровнем IgM (в 1,5 раза, $p<0,05$), IgG – на 9,1% и снижением IgA на 10,7%.
3. Установлено, что при беременности на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести накопление ЦИК начиналось с 20 недели. Уровень ЦИК в крови беременных превышал контрольные показатели в 3,5 и 4,1 раз ($p<0,01$) во II и III триместре соответственно. В то же время отмечалась активация всех компонентов комплемента, особенно C3 (на 41,8%, $p<0,05$), C3a (на 47,7%, $p<0,05$), C4 (в 2,1 раз, $p<0,05$) и C5a (на 13,8%).
4. Сдвиг цитокинового баланса в сторону провоспалительных цитокинов за счет увеличения ФНО- α и одновременного снижения ИЛ-10 четко проявлялся увеличением индекса соотношения ФНО- α /ИЛ-10, который в группе беременных с ПЭ во II триместре составил – 2,48 (контроль – 1,62, $p<0,05$), в III триместре – 4,03 (контроль – 1,09, $p<0,01$).
5. Выявлено, что беременность на фоне преэклампсии умеренной степени тяжести характеризовалась достоверным повышением маркера дифференцировки нейронов (нейроспецифической енолазы) по сравнению с контрольным показателем в 1,5 раз во II и в 1,7 раза ($p<0,05$) в III триместре. Полученные в исследовании корреляционные связи повышенного уровня неспецифической енолазы с параметрами иммунорегулярных систем организма беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести определили существенную роль нейроиммунных параметров в патогенезе преэклампсии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности выявления женщин, относящихся к группе высокого риска преэклампсии, рекомендуется определение биологических маркеров нарушения взаимодействий в

системе мать-плод и на этапе плацентации.

2. При оценке течения беременности наряду с определением субпопуляционного состава и гуморального иммунитета целесообразно исследование концентрации цитокинов и компонентов системы комплемента.
3. После 20 недель беременности целесообразно проводить определение нейроспецифической енолазы в сыворотке крови беременных.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нейроиммунные аспекты преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога, Москва, 2014, №5, т.14, с.18-21.
2. Экстрагенитальные и гинекологические заболевания у женщин с преэклампсией // Sağlamlıq, Bakı, 2014, №5, s.71-77.
3. Состояние системы комплемента при преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога, 2014, Москва, №6, т.14, с.19-23.
4. Нейроиммунные диагностические методы исследования больных с преэклампсией умеренной степени // Естественные и технические науки, Москва, 2014, №8, с.50-58.
5. Состояние цитокинового статуса и компонентов системы комплемента у беременных с преэклампсией средней степени тяжести // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2015, №1, с.25-29.
6. Сравнительная оценка течения гестационного периода у женщин с преэклампсией // Sağlamlıq, Bakı, 2015, №2, с. 170-174.
7. Сравнительный анализ взаимосвязи нейроспецифической енолазы и параметров цитокинового статуса у беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести / Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 92-ci ildönümünə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2015, с. 55 (соавт.: Багирова Х.Ф.).
8. Изменения в клеточном звене иммунитета и системе комплемента у беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2016, №4, с.19-23 (соавт.: Багирова Х.Ф.).
9. Preeklampsiya ilə hamilə qadınlarda komplement komponentlərin səviyyəsi / Сборник Международной научной конференции, посвященной 110-летию со дня рождения основоположника анатомической школы в Азербайджане, заслуженного деятеля науки, профессора Камиль Абдул-Салам оглы Балакишиева, Баку, 2016, с.25-27.
10. Допплерометрические показатели у беременных с преэклампсией умеренной степени тяжести / Azərbaycanın dövlət müstəqilliyinin bərpasının 25-ci ildönümünə həsr olunmuş «Təbabətin aktual problemləri – 2017» elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2017, с.44.

NİGAR KAMAL qızı ABDULLAYEVA
HAMİLƏLƏRİN PREEKLAMPSİYASININ İNKİŞAFINDA
NEYROİMMUN MEXANİZMLƏRİN ROLU

Preeklampsianın orta ağırlıq dərəcəsi olan 117 hamilə qadında bu ağırlaşmanın inkişafında neyroimmun mexanizmlərin rolu araşdırılmışdır. Limfositlərin normal diferensiasiya prosesinin dəyişilməsi və immunitetin sitotoksik hissəsinin üstünlüyü aşkar edilmişdir. T-limfositlərin subpopulyasiya balansın pozulması CD95⁺-limfosit səviyyəsinin etibarlı artması (2,3 dəfə, $p<0,05$) ilə müşayiət edilmişdir. İmmunitetin humoral hissəsində dəyişikliklər İgM səviyyəsinin 1,5 dəfə ($p<0,05$), İgG-nin 9,1%-ə qədər artması və İgA-nın 10,7%-ə gədər azalması ilə ifadə olunmuşdur. Dövrədicə immun kompleksin səviyyəsi II və III üçaylıqda müvafiq olaraq 3,5 və 4,1 dəfə kontrol göstəricilərdən çox olmuşdur. Eyni zamanda komplementin bütün komponentlərinin, xüsusən C3 (41,8%-ə qədər, $p<0,05$), C3a (47,7%, $p<0,05$), C4 (2,1 dəfə, $p<0,05$) və C5a (13,8% qədər) aktivləşməsi qeyd edilmişdir. Sitokin balansının və ŞNA- α -nın artmasının və İL-10-un azalmasının eyni zamana təsadüf etməsi, iltihabönu sitokinlərin istiqamətinə dəyişikliyi, ŞNA- α /İL-10 nisbət indeksin artması ilə aydın təzahür etmişdir: II üçaylıqda bu indeks 2,48 (kontrol – 1,62, $p<0,05$), III üçaylıqda isə 4,03 (kontrol – 1,09, $p<0,01$) təşkil etmişdir. Neyronların diferensiasiya markerin (neyrospesifik yenolaza) kontrol göstərici ilə müqayisədə II və III üçaylıqda müvafiq olaraq 1,5 və 1,7 dəfə ($p<0,05$) əhəmiyyətli artması aşkar edilmişdir.

Tədqiqat zamanı orta dərəcəli preeklampsiya olan hamilə qadınların immuntənzimləyici sistemlərinin göstəriciləri ilə neyrospesifik yenolazanın artmış səviyyəsi arasında əldə edilmiş korrelyasiya əlaqələri preeklampsiya patogenezinə neyroimmun parametrlərin əhəmiyyətli rolunu təsdiq etmişdir.

NIGAR KAMAL ABDULLAYEVA
THE ROLE OF NEUROIMMUNE MECHANISMS
IN THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA

In 117 pregnant women with preeclampsia moderate studied the role of neuroimmune mechanisms in the development of this complication. Revealed a violation of the normal process of lymphocyte differentiation and domination of cytotoxic immunity. Subpopulation imbalance of T lymphocyte accompanied by a significant increase in the level of CD95⁺ lymphocytes (2,3 times, $p<0,05$). Changes in humoral immunity are expressed by elevated IgM levels (1,5 times, $p<0,05$), IgG – by 9.1% and IgA decrease of 10,7%. CIC level exceeded targets by 3,5 and 4,1 times ($p<0,01$) in the II and III trimester respectively. At the same time all the observed activation of complement components, especially C3 (41,8%, $p<0,05$), C3a (by 47,7%, $p<0,05$) C4 (2,1 times, $p<0,05$), and C5a (13,8%). The shift of cytokine balance in favor of pro-inflammatory cytokines by increasing the TNF-alpha and the simultaneous reduction of IL-10 is clearly manifested an increase of the index ratio of TNF- α / IL-10, which in the II trimester amounted to 2,48 (control – 1,62, $p<0,05$), in the III trimester – 4,03 (control – 1,09, $p<0,01$). A significant increase in neuronal differentiation marker (neuron specific enolase) compared to a benchmark time of 1,5 II and 1,7 times ($p<0,05$) in the III trimester.

The results obtained in the study of correlations elevated neuron specific enolase with parameters immunoregulatory systems of pregnant women with preeclampsia moderate identified a significant role in the pathogenesis of neuroimmune parameters of preeclampsia.

Kağız formatı 60x84 $\frac{1}{16}$.
Sifariş 706 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

NİGAR KAMAL qızı ABDULLAYEVA

**HAMİLƏLƏRİN PREEKLAMPSİYASININ İNKİŞAFINDA
NEYROİMMUN MEXANİZMLƏRİN ROLU**

3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2017