

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Барковський Дмитро Євгенович

УДК: 618.2/.5-097:[612.017+612.43/.45].067

**ВПЛИВ НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ І НІА-СИСТЕМИ
НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Харків – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант:	академік НАН України, доктор медичних наук, професор Грищенко Валентин Іванович , Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, директор.
------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Офіційні опоненти:	доктор медичних наук, професор Коломійцева Антоніна Георгіївна , Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України (м. Київ), завідувач відділення патології вагітності та пологів;
	доктор медичних наук, професор Сенчук Анатолій Якович , Медичний інститут Української асоціації народної медицини МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства і гінекології;
	доктор медичних наук, професор Ліпко Оксана Петрівна , Харківський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології №1.

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра акушерства і гінекології №1, м. Київ.

Захист відбудеться “ 24 ” березня 2005 р. о 13³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському державному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий “ 19 ” лютого 2005 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

В.В. Лазуренко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сучасна наука має достатню кількість досліджень, які свідчать, що клініка та прогноз більшості захворювань визначаються взаємозв'язком між порушеннями основних регуляторних систем організму: нервової, імунної та ендокринної (В.І. Грищенко, М.О. Щербина, О.П. Ліпко, 2000; О.Г. Резніков, 2000; В.М. Запорожан і співавт., 2001; Б.М. Венцківський і співавт., 2003; В.Є. Дашкевич і співавт., 2003).

Прогрес фундаментальної науки дозволив показати не тільки багатосторонні функціональні зв'язки між елементами цих фізіологічних систем, але і виявив наявність у їх складі схожих за функцією медіаторів, що дозволило сформулювати концепцію про нейроімуноендокринну систему як основний регулятор фізіологічних функцій організму (И.Г. Акмаев, 1996-2002; В.І. Грищенко і співавт., 1997; В.М. Запорожан і співавт., 2001; О.Г. Резніков, 2000; Г.Т. Сухих и соавт., 2002; E.W. Hillhouse et al., 2002). Патологія нейроімуноендокринної взаємодії приймає участь у патогенезі низки екстрагенітальних захворювань (патологія серцево-судинної та ендокринної систем, колагенози, ін.), які є факторами ризику розвитку патології вагітності та пологів (М.М. Шехтман и соавт., 1997; Н.Г. Гойда, 1999; В.К. Чайка і співавт., 2001; Ю.П. Вдовиченко і співавт., 2002; І.М. Мелліна, 2003; R. Кааја, 1998). Разом з цим, потребують подальшого вивчення особливості функціонування цих регуляторних систем при вагітності, характер взаємодії нейроімуноендокринних систем матері та плоду, роль нейроімуноендокринних факторів у патогенезі акушерської патології.

Компонентами нейроімуноендокринної системи вагітної є гормони гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи та секреція інсуліну у жінки, а також біологічно активні речовини та метаболіти, які продукує плацента та внутрішньоутробний плод, що в сукупності визначає стан імунної системи материнського організму та характер імунологічних реакцій, які відбуваються в плаценті (П.Т. Лещинський і співавт., 1998; А.Г. Коломійцева, 1999; В.Е. Радзинский и соавт., 1999; О.Г. Резніков і співавт., 2000; Б.М. Венцківський і співавт., 2001; P.M. Emmer et al., 2002). Фетоплацентарний комплекс, зокрема плацента, здібні синтезувати більшість медіаторів нервової, ендокринної та імунної систем, які мають подібні функції з материнськими, та реалізують їх ауто- та/або паракринним шляхом (Г.М. Савельєва и соавт., 1991; Т.Д. Задорожна і співавт., 1997; О.В. Павлов и соавт., 2002; Э.К. Айламазян и соавт., 2004; K.P. Conrad et al., 1997). Саме збалансоване функціонування всіх перелічених систем забезпечує оптимальні умови для плацентації, подальшого прогресування вагітності та фізіологічного перебігу пологів (В.О. Товстановська, 1994; А.П. Милованов и соавт., 1995, А.Я. Сенчук, 1996; З.М. Дубоссарська, 1997).

Перспективним напрямком профілактичної медицини є пошук генетичних маркерів, які асоційовані з ризиком виникнення захворювань (Е.И. Соколов и соавт., 1998; А. Ройт и соавт., 2000; А.В. Караулов и соавт., 2002; Н.В. Пивень и соавт., 2004), у тому числі і акушерської патології (В.І. Грищенко і співавт., 1997-2000; Р.В. Богатирьова і співавт., 1998; С.С. Трушкіна, 1999; К.П. Тумасян, 1999; Г.М. Савельєва и соавт., 2000; В.М. Запорожан і співавт., 2001; Р.М. Хайтов и соавт.,

2002; Э.К. Айламазян и соавт., 2002; В.Е. Радзинский и соавт., 2003; X. Hu et al., 1994; K.E. Humphrey et al., 1995; D.C. Kilpatrick et al., 1996).

Детермінуюча роль генів у формуванні патології визначається, у першу чергу, їх впливом на стан регуляторних систем організму. Гени головного комплексу гістосумісності людини (HLA-система) є визначальними у формуванні імунологічного статусу та характеру імунологічної реактивності (Г.М. Драннік, 1999; А.А. Ярилин, 1999; А. Ройт и соавт., 2000; А.В. Караулов и соавт., 2002; Р.М. Хаитов и соавт., 2002). У даному контексті стан вагітності унікальний за своїми імунологічними характеристиками, тому що плод, який є алотрансплантат, що має антигени батьківського походження, на протязі тривалого часу знаходиться в організмі жінки (В.І. Грищенко і співавт., 1997; Г.М. Драннік, 1999; Г.Т. Сухих и соавт., 2002; Р.М. Хаитов и соавт., 2002; Y. Mao et al., 1998). Вивчення механізмів імунологічної толерантності організму жінки до антигенів плода продовжується та відкриває нові підходи до фізіології вагітності та патогенезу акушерської патології (В.Я. Голота і співавт., 1993; З.М. Дубоссарська, 1997; А.Г. Коломійцева 1999; Т.М. Дьоміна і співавт., 2000; О.В. Грищенко і співавт., 2000; В.К. Чайка і співавт., 2001). Вплив генетичних факторів не закінчується сферою нейроімуноендокринних взаємодій, а може бути асоційований з патологією вагітності, що знайдено для тяжких форм пізнього гестозу, звичайного невиношування (А.В. Шабалдин и соавт., 1998; С.С. Трушкіна, 1999; К.П. Тумасян 1999; Г.М. Драннік, 1999; Г.М. Савельєва и соавт., 2000; P. Sagot et al., 1995). Разом з цим, більшість наукових робіт лише констатує факт асоціації алелей HLA-системи з ускладненнями вагітності та його можливий вплив на імунологічну реактивність та толерантність жінки до антигенів плода (О.П. Гнатко, 1997; Н.С. Сулейманова и соавт., 2001; M. Rabreau et al., 2000; R. Rijnenborg, 2002). Дослідження в даному напрямку нечисленні та суперечливі, не враховують проблему комплексного впливу генетичних факторів (HLA-система) та нейроімуноендокринної системи вагітної на клінічний перебіг вагітності у різні триместри гестації.

Взаємодія нервової, ендокринної та імунної систем жінки під час вагітності, вплив HLA-системи на імунологічну реактивність вагітної, роль сумісності подружжя за алелями HLA-системи у характері перебігу вагітності, участь фетоплацентарного комплексу у прогресуванні вагітності та змінах гомеостазу жінки – це комплекс напрямків наукового пошуку по удосконаленню патогенетично обґрунтованої діагностики, прогнозуванню та профілактиці акушерської патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медичного університету „Адаптація, імунітет і ендокринна регуляція організму жінки під час та поза вагітності при наявності екстрагенітальних захворювань, ускладнень вагітності та пологів” (№ держреєстрації 0102U002858; МЗ № 14.01.01.02) на основі виконання Національної програми „Репродуктивне здоров'я 2001-2005 р.р.”. Доцільність розробки теми схвалено Міністерством охорони здоров'я України (договір №6/02 від 10.01.2002 р. про пріоритетне фінансування до 2005 р). Автором сформульовано наукову концепцію та назву роботи, виконано основну частину, що пов'язана з особливостями адаптації, імунітету і ендокринної регуляції організму жінки під час

вагітності, а також із вивченням асоціації акушерської патології з алелями головного комплексу гістосумісності.

Мета і завдання дослідження. Прогнозування і профілактика акушерської патології на підставі оптимізації диспансерного спостереження з диференційованим підходом до тактики ведення вагітної в залежності від її HLA-фенотипу і стану нейроімуноендокринної системи „мати-плацента-плід”, особливостей їх взаємозв’язку з морфофункціональним розвитком плода задля зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності.

Для досягнення мети було встановлено завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду в залежності від HLA-фенотипу вагітної та особливостей нейроімуноендокринних взаємозв’язків системи „мати-плацента-плід”.

2. Вивчити вплив HLA-фенотипу вагітної на формування нейроімуноендокринних взаємовідносин системи „мати-плацента-плід” при фізіологічному та патологічному перебігу вагітності.

3. Вивчити частоту фенотипу по А, В, DR локусам HLA-системи у вагітних та їх чоловіків, визначити особливості перебігу вагітності в залежності від HLA-фенотипу подружньої пари.

4. Вивчити морфофункціональний та імуноендокринний стан плаценти залежно від сумісності подружжя по алелям HLA-системи, а також від особливостей перебігу вагітності у даного контингенту вагітних.

5. Визначити діагностичні ознаки патології вагітності на підставі виявлених порушень у нейроімуноендокринній системі вагітної та в залежності від її HLA-фенотипу.

6. Розробити алгоритми прогнозування акушерської патології на підставі факторів нейроімуноендокринної системи „мати-плацента-плід” та в залежності від HLA-фенотипу вагітної.

7. Дати оцінку ефективності запропонованих алгоритмів прогнозування акушерської патології.

Об’єкт дослідження: фізіологічний та патологічний перебіг вагітності.

Предмет дослідження: нейроімуноендокринна система, HLA-система, система „мати-плацента-плід” у першовагітних, сумісність подружжя за HLA-системою, морфофункціональний стан посліду.

Методи дослідження: клінічний, антропометричний, імунологічний, імуноферментний методи; метод полімеразної ланцюгової реакції; ультразвукове дослідження, доплерографія, кардіотокографія; гістологічні та статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблено діагностичні критерії та алгоритми прогнозування акушерської патології на підставі поетапного та сполученого визначення генетичних і нейроімуноендокринних факторів її ризику.

Уперше проведено комплексну оцінку ролі асоціації алелей А, В, DR локусів HLA-системи та змін нейроімуноендокринної регуляції гомеостазу системи „мати-плацента-плід” під час фізіологічного та патологічного перебігу вагітності та пологів.

Уперше доведено, що наявність у жінки окремих алелей локусів HLA-A, HLA-B, HLA-DR асоційована з частотою ускладнень вагітності, пологів та післяпологового

періоду, при цьому кожен із вказаних локусів є окремо значущим маркером ризику розвитку акушерської патології.

Уперше визначено, що порушення нейроімуноендокринних взаємозв'язків у вагітній реалізуються вже в першому триместрі гестації дизадаптацією організму жінки до вагітності у вигляді зміни імунологічної реактивності та толерантності вагітної до антигенів трофобласту, дизрегуляції системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози та секреції інсуліну, формування первинної плацентарної недостатності.

Уперше доведено, що дизадаптація організму жінки до вагітності з різним ступенем експресивності та пенетрантності детермінована головним комплексом гітосумісності, а на протязі другого та третього триместрів дизадаптація організму жінки до вагітності прогресує та реалізується у вигляді будь-якої акушерської патології з різним ступенем її тяжкості.

Уперше показано, що сумісність подружжя по одному та/або декільком локусам HLA-системи асоційована з високим ризиком розвитку акушерської патології та супроводжується формуванням в організмі вагітної синдрому поліорганної недостатності – гестозу другої половини вагітності.

Уперше доказано патологічний вплив сумісності подружжя за алелями A, B, DR локусів HLA-системи на морфофункціональний стан посліду, що знаходить відображення у комплексі імунопатологічних реакцій з розвитком дисциркуляторних, склеротичних та інволютивних змін у посліді, процесів порушення дозрівання ворсинчастого хоріону, зниження компенсаторно-присосовних реакцій, що приводить до хронічної плацентарної недостатності та внутрішньоутробної гіпоксії плода.

За результатами дисертаційної роботи отримано 3 деклараційних патенти України на винахід (без співавторів): №69237А, МПК G01N 33/48 „Спосіб прогнозування ступеня тяжкості пізнього гестозу”; №69238А, МПК G01N 33/48 „Спосіб прогнозування ризику виникнення фетоплацентарної недостатності вагітних”; № 69239А, МПК G01N 33/48 „Спосіб прогнозування ризику виникнення пізнього гестозу та ступеня його тяжкості”.

Практичне значення одержаних результатів. Взаємозв'язок між наявністю у жінки певних алелей A, B, DR локусів HLA-системи та розвитком акушерської патології дозволяє формувати відповідні групи ризику ще на догестаційному етапі, що сприяє своєчасному проведенню комплексу діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти виникнення акушерських ускладнень.

Сумісність подружжя за одним та/або декількома алелями A, B, DR локусів HLA-системи асоційована з високим ризиком розвитку акушерської патології, а даний контингент жінок формує групи ризику по розвитку ускладнень вагітності та перинатальної патології.

На підставі комплексної оцінки стану нейроімуноендокринної системи вагітної встановлено прогностичні маркери для найбільш поширеної та тяжкої акушерської патології, що дозволяє вже у 1-му триместрі прогнозувати її виникнення та формувати групи ризику по невиношуванню, гестозу 2-ї половини вагітності, анемії

вагітних, хронічній фетоплацентарній недостатності, затримці внутрішньоутробного розвитку плода.

Поетапний алгоритм прогнозування акушерської патології, який характеризується сумацією ризиків генетичних і нейроімуноендокринних чинників, удосконалює існуючі методи диспансерного спостереження вагітних і підвищує їх якість, сприяє зниженню перинатальної та материнської захворюваності та смертності.

Результати дисертаційної роботи включено до Реєстру галузевих нововведень („Новий комплекс діагностично-лікувальних і реабілітаційних заходів при фетоплацентарній недостатності у вагітних, які мешкають у великому промисловому центрі”) та викладено без співавторів у 5 інформаційних листах про нововведення в систему охорони здоров'я, які публікуються Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України для реалізації інноваційних процесів у медицині („Прогнозування хронічної фетоплацентарної недостатності на підставі асоціації з алелями головного комплексу гістосумісності та змінами у нейроімуноендокринній системі жінки у 1-му триместрі вагітності”; „Прогнозування патологічного перебігу вагітності на підставі асоціації з алелями головного комплексу гістосумісності та змінами у нейроімуноендокринній системі жінки у 1-му триместрі вагітності”; „Прогнозування пізнього гестозу на підставі асоціації з алелями головного комплексу гістосумісності та змінами у нейроімуноендокринній системі жінки у 1-му триместрі вагітності”; „Прогнозування невиношування вагітності на підставі асоціації з алелями головного комплексу гістосумісності та змінами у нейроімуноендокринній системі жінки у 1-му триместрі вагітності”; „Прогнозування преєклампсії на підставі змін у імунній системі жінки у 1-му триместрі вагітності”).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність пологових будинків №3, 4, 5, 9 м. Запоріжжя; пологового об'єднання №1 м. Одеси; Донецького регіонального центру охорони материнства і дитинства; Сумського обласного центру акушерства, гінекології та репродуктології; акушерсько-гінекологічної служби обласної клінічної лікарні м. Луганськ, міської лікарні №5 м. Кривий Ріг.

Наукові здобутки та практичні рекомендації використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медичного університету, на кафедрі акушерства та гінекології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Донецького державного медичного університету, на кафедрі акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Луганського державного медичного університету, на кафедрі акушерства і гінекології Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто вивчено анамнестичні дані, виконано клінічне спостереження та параклінічне обстеження вагітних з 1-го триместру гестації. Особисто проведена пренатальна ехографія з доплерографічною оцінкою плодово-маткового кровообігу, непряма кардіотокографія; визначено концентрацію медіаторів нейроімуноендокринної системи; проведено опис макропрепаратів і забір частин посліду для гістологічного обстеження. Опанував і виконував методику типування лімфоцитів методом імунофлуоресценції; методику

фенотипування по А, В локусам HLA-системи за допомогою лімфоцитотоксичного тесту; імуноферментний метод визначення концентрації біологічно активних речовин у сироватці крові. На кафедрі патологічної анатомії Харківського державного медичного університету виконав основні етапи гістологічного дослідження. Статистично обробив та зробив інтерпретацію отриманих результатів, сформулював висновки та розробив практичні рекомендації. Зробив основний внесок у підготовку наукових даних до їхньої публікації та оприлюднення на конференціях та з'їздах.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації було докладено та обговорено на 1-му Євро-Азійському конгресі акушерів-гінекологів „События года в акушерстве и гинекологии” (С.-Петербург, Росія, 2004); на 2-му конгресі по імунопатології та алергії (Москва, Росія, 2004); на 1-му Міжнародному конгресі „Здоровье и лекарство” (Тбілісі, Грузія, 2004); на Міжнародній науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2004); на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасна педіатрія: досягнення і перспективи” (Львів, 2004); на науково-практичній конференції „Хірургічні методи лікування в акушерстві та гінекології” та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Харків, 2004); на 1-й Всеукраїнській науково-практичній конференції „Репродуктивне здоров'я жінки: проблеми та шляхи вирішення” (Тернопіль, 2004); на 1-й Всеукраїнській науково-практичній конференції „Здорове довкілля – здорова нація” (Бердянськ, 2004); на науково-практичній конференції „Актуальні проблеми морфологічної діагностики хвороб плода і дитини” (Чернівці, 2004); на науково-практичній конференції „Актуальні проблеми фетоплацентарної недостатності” (Запоріжжя, 2004); на науково-практичній конференції „Артеріальна гіпертензія і вікзалежна патологія” (Київ, 2004); на науково-практичній конференції „Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2002); на науково-практичній конференції „Природні лікувальні ресурси: склад та властивості, механізми дії, питання охорони, розробки та раціонального використання” (Трускавець, 1999).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових праці (з них 32 роботи написано без співавторів): 26 робіт у виданнях, що рекомендовано ВАК України для публікації матеріалів дисертаційних робіт (з них 21 робота – без співавторів); 8 – у матеріалах та тезах конференцій і з'їздів. Отримано 3 деклараційних патенти України на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 363 сторінках, ілюстрована 35 малюнками і 16 таблицями, які займають 28 сторінок. Складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, який включає 430 літературних джерел вітчизняних та зарубіжних авторів, що розміщуються на 43 сторінках; та додатків, обсяг яких становить 101 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети проведено клінічне спостереження за перебігом вагітності, пологів та

післяпологового періоду у 294 першовагітних. Клінічне обстеження вагітних відповідало положенням наказів МОЗ України, щодо обстеження вагітних в умовах жіночої консультації та акушерського стаціонару, а також алгоритмам та об'єму терапії акушерських ускладнень. Відбір вагітних проводився методом випадкового відбору з 9-10 тижнів вагітності, без урахування наявності екстрагенітальної та гінекологічної патології, за умови розвитку вагітності до кінця 2-го триместру вагітності. Жінки були першовагітними, не мали ознак TORCH-інфекції під час вагітності та екстрагенітальних захворювань у стадії декомпенсації, не відрізнялися за віком та соціальним станом. Особливості клінічного перебігу вагітності та пологів, морфофункціональної структури посліду в залежності від сумісності подружжя за алелями локусів А, В, DR HLA-системи вивчено у 51 подружньої пари, які були відібрані з використанням методів рандомізації із загальної вибірки (метод випадкових чисел). Сумісність подружжя визначали у разі наявності у жінки та її чоловіка навіть однієї однакової алелі: 1) окремо по локусу HLA-A; 2) окремо по локусу HLA-B; 3) окремо по локусу HLA-DR; 4) одночасно по трьом локусам А, В, DR HLA-системи.

Загальну групу клінічного спостереження склали 294 першовагітних віком від 18 до 37 років. Середній вік досягав $24,7 \pm 0,15$ років. Визначено: основну групу – 246 вагітних з ускладненим перебігом вагітності (83,7%); контрольну групу – 48 соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (16,3%).

Серед вагітних основної групи 154 (52,4%) жінки були соматично здоровими.

Частота основних ускладнень вагітності: загроза переривання вагітності у 1-му триместрі – у 72 (24,49%) жінок; загроза переривання вагітності у 2-му триместрі – у 46 (15,65%) жінок; загроза передчасних пологів – у 50 (17,01%) жінок; анемія вагітних – у 208 (70,75%) жінок, у тому числі: 1 ст. тяжкості – у 178 (60,54%) вагітних; 2 ст. тяжкості – у 30 (10,2%) вагітних; гестоз 1-ї половини вагітності – у 48 (16,33%) вагітних; гестоз 2-ї половини вагітності – у 86 (29,25%) жінок, у тому числі: набряки вагітних – у 42 (14,29%) жінок; преєклампсія легкого ступеня – у 30 (10,2%) вагітних; преєклампсія важкого ступеня – у 14 (4,76%) вагітних; хронічна фетоплацентарна недостатність – у 182 (61,9%) вагітних; затримка внутрішньоутробного розвитку плода – у 72 (24,49%) жінок.

У всіх жінок з патологічним перебігом вагітності відмічено сполучення ускладнень вагітності. Сполучення пізнього гестозу та анемії – у 56 (19,05%) вагітних; сполучення пізнього гестозу та загрози невиношування – у 12 (4,08%) вагітних; сполучення пізнього гестозу, анемії вагітних та загрози невиношування – у 30 (10,2%) жінок. Наявність анемії вагітних та симптомів загрози невиношування відмічено у 60 (20,41%) пацієнток.

Для вирішення завдань дослідження проведено подальший аналіз, для чого було сформовано наступні клінічні групи:

1-а – загроза невиношування (n=68); 2-а – гестоз 2-ї половини вагітності (n=86) (у тому числі, преєклампсія: легкого ступеня – у 30 вагітних; важкого ступеня – у 14 вагітних); 3-я – анемія вагітних (n=208); 4-а – хронічна фетоплацентарна недостатність (n=182); 5-а – затримка внутрішньоутробного розвитку плода (n=72).

Вплив сумісності подружжя за алелями локусів А, В, DR HLA-системи на морфофункціональний стан посліду вивчено у 4-х клінічних групах:

1-а група – жінки із патологічним перебігом вагітності та сумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, тобто подружжя має єдину або кілька однакових алелей по одному із вказаних локусів;

2-а група – жінки із фізіологічним перебігом вагітності та сумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, тобто подружжя має єдину або кілька однакових алелей по одному із вказаних локусів;

3-я група – жінки із патологічним перебігом вагітності та несумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, тобто подружжя не має спільних алелей ні по одному із вказаних локусів;

4-а група – жінки із фізіологічним перебігом вагітності та несумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, тобто подружжя не має спільних алелей ні по одному із вказаних локусів.

Для оцінки ефективності запропонованих алгоритмів прогнозування виділено 2 групи:

1-а група – 86 першовагітних, яким проведено прогнозування ризику виникнення патологічного перебігу вагітності, що було підставою для профілактичного лікування у 1-му триместрі (лікувальний комплекс відповідав рекомендаціям МОЗ України та включав: діету, що збагачена білками та вітамінами; седативні препарати; полівітамінні комплекси з мікроелементами; препарати заліза, ненасичених жирних кислот; реокоректори та засоби, що покращують мікроциркуляцію);

2-а група – 122 першовагітних, яким не проводилося прогнозування ризику виникнення акушерської патології. При виникненні ускладнень вагітності, їх діагностика та лікування проводилися відповідно до алгоритмів та рекомендацій МОЗ України.

Вивчено частоту розподілу алелей А, В локусу HLA-системи та специфічностей гену DRB1 HLA-системи у загальній групі (294 першовагітних) та у 51 подружжя.

Визначення алелей локусів А, В HLA-системи проводилося серологічним (лімфоцитотоксичним) методом за допомогою гістотипуючих панелей HLA-A, В (Республіканський центр імунологічного типування тканин, Міжрегіональний центр імуногенетики і гістотипуючих реагентів „Гисанс”, Санкт-Петербург, Росія), які дозволяють визначити 17 алелей локусу HLA-A та 42 алелі локусу HLA-B. Визначення алелей гену DRB1 HLA-системи проводилося імуногенетичним методом за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням набору реагентів для виділення ДНК із ядерних клітин (лімфоцитів) сироватки крові для типування гену HLA-DRB1 („HLA-ДНК-ТЕХ”, ЗАТ „Научно-производственная фирма ДНК-технология”, Москва, Росія), який дозволяє визначити наявність 18 алелей гену HLA-DRB1 (від HLA-DRB1*01 до HLA-DRB1*18). Для цього у жінки з ліктьової вени беруть 0,5 мл крові та переносять її у пробірку типу „Еппендорф” об’ємом 1,5 мл із антикоагулянтом (ЕДТА), яку потім центрифугують для виділення сироватки крові. Далі за допомогою вищевказаного набору реагентів визначають алелі гену HLA-DRB1 на генному ампліфікаторі „Gene Amp PCR System 2400”.

Вагітним проведено загальноприйняте акушерське клінічне та параклінічне обстеження для функціональної оцінки стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), у тому числі: ультразвукове дослідження (у 1-му триместрі, у 18-19, 23-26 та 33-35

тижнів) з доплерографією; непряма кардіотокографія (за W. Fisher, 1973) з тестами функціональної діагностики (біомонітор „ВМТ-9141”, Німеччина); визначення біофізичного профілю плода (за A. Vintzileos, 1983).

Допплерографічне дослідження ФПК проводили у 18-19, 23-26 та 33-35 тижнів вагітності на ультразвуковому апараті „LOGIQ 400-CL” („General Electric”, США). Обстеженню підлягали артерія та вена пуповини; аорта, середня мозкова та внутрішня сонна артерії плода; маткові артерії та спіральні артерії матки. Вираховували наступні доплерографічні показники: систоло-діастолічне відношення, пульсаційний індекс, індекс резистентності, ударний та хвилинний об'єми крові через відповідну судину.

За методикою нижчевикладених фірм-виробників імуноферментним методом з використанням фотометру „Digi Scan-400” (Австрія) у сироватці крові вагітних клінічних груп у 1-му (10-14 тижнів), 2-му (23-26 тижнів) та 3-му триместрах (32-35 тижнів) визначено концентрацію:

1) цитокінів („Diacclone”, Франція): інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 10 (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10), γ -інтерферону (IFN γ), пухлинонекротичного фактору- α (TNF α);

2) нейромедіаторів і гормонів: β -ендорфіну (β -end) („Peninsula Laboratories, Inc.”, США), адренкортикотропного гормону (АКТГ) („DSL”, США), кортизолу (ctzl) („DRG”, США), інсуліну (ins) („DRG”, США), плацентарного лактогену (hPL) („DRG”, США), хоріонічного гонадотропіну (hCG) („Eucardio”, США), α -фетопротеїну (AFP) („Eucardio”, США).

Одночасно в означені строки вагітності проведено імунологічне обстеження: лейкограма периферійної крові; визначення спонтанного та стимульованого НСТ-тесту; величини фагоцитарної активності (по латексу); концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (у тесті преципітації поліетиленгліколем); концентрації імуноглобулінів у сироватці крові (IgA, IgM, IgG) методом радіальної імунодифузії (за Manchini).

Визначення імунних клітин та маркерів їх активації виконано імунофлуоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD71, CD95, HLA DR (ТОВ „Сорбент”, Москва, Росія) за допомогою імунофлуоресцентного мікроскопу „ЛЮМАМ РП 011” (Росія).

Послід вивчали макроскопічно; вимірювали довжину та товщину пуповини; визначали масу плаценти. Плацентометрія проводилася у взаємно перпендикулярних діаметрах. Шматочки центральної та крайової зон плаценти, плідні оболонки, центральний та периферійний відділи пуповини фіксували у 10,0% нейтральному формаліні та після стандартної проводки заливали у целоїдин-парафін, виготовляли зрізи завтовшки 5-6 мкм. У подальшому використовували гістологічні (гематоксилін і еозин, пірофуксин по ван Гізон), гістохімічні (за Малорі, PAS-реакція з контролем амілазою, реакція Браше, Фельгена-Россенбека) та імунологічні методики. Останні проводили непрямим методом Кунса по методиці M. Brosman (1979). Імунні клітини, маркери їх активації і рецептори цитокінів диференціювали за допомогою моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD95, HLA-DR, IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF („Chemicon”, США). Колагени визначали моноклональними антитілами до колагенів I, IV типів („Novocastra Laboratories Ltd”, Англія) та III типу („ІМТЕК Ltd”,

Росія). У якості люмінесцентної мітки використовували F(ab)₂ – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, які мічені ФІТЦ. Клітини-продуценти С3 компоненту комплементу визначали прямим методом Кунса з люмінесцируючими антисироватками (НДІ епідеміології і мікробіології ім. М.Ф. Гамалеї, Росія). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі „МЛ-2”. Морфологічне дослідження препаратів проводили за допомогою мікроскопу „Olympus BX-41” з послідуною морфометрією із застосуванням програми „Olympus DP-Soft (version 3.1)”, оптичну щільність гістохімічних препаратів визначали у синьому спектрі світла.

Для порівняльного аналізу результатів дослідження та розробки прогностичних критеріїв ступеню ризику акушерської патології використано математичні та статистичні методи, які покладено в основу сучасних принципів доказової медицини: t-критерій; дисперсійний аналіз; методи непараметричного аналізу (χ -квадрат, точний метод Фішера); кореляційний аналіз (розрахунки коефіцієнтів Spearman (R) і Kendall (τ)); визначення відносного ризику (RR), різниці ризиків (FFD), відношення шансів (OR); величини специфічності та чутливості діагностичної значущості визначення алелей A, B, DRB1 HLA-системи). Для визначення прогностичних показників використовували дискримінантний аналіз, який дозволяє знаходити різницю між двома групами об'єктів (а також більше ніж двома) одночасно по декільком величинам, що змінюються. Статистично вірогідними враховували різницю при $p < 0,05$. Аналіз було виконано за допомогою програми „Statistica 6.0” (StatSoft, Inc. 2001).

Результати досліджень та їх обговорення. На підставі визначення алелей локусів A, B, DR у 294 першовагітних та після статистичного аналізу з використанням вищевикладених методик, встановлено взаємозв'язок алелей означених локусів HLA-системи з окремими акушерськими ускладненнями.

Визначено загальну кількість клінічних форм акушерської патології, яка асоційована з алелями HLA-системи як окремо по кожному із локусів A, B, DR, так і в залежності від сумісності подружжя за HLA-системою. На підставі цих результатів здійснено ранжирування у порядку зменшення кількості клінічних форм акушерської патології, яка припадає на окремий локус HLA-системи: 1) локус HLA-DR; 2) локус HLA-B; 3) локус HLA-A; 4) наявність сумісності подружжя за одним або одночасно за трьома локусами HLA-системи.

Інтегральним показником прогностичної значущості HLA-системи в контролі особливостей перебігу вагітності є величина різниці ризиків виникнення патології (тобто зміна ризику) при наявності тієї чи іншої алелі конкретного гену. Аналіз суми достовірних величин різниці ризиків для окремих клінічних форм акушерської патології в залежності від алелей HLA-системи визначив прогресуюче збільшення середньої величини ступеня ризику у ряду: 1) локус HLA-B (24,0%); 2) локус HLA-A (28,4%); 3) локус HLA-DR (29,3%); 4) наявність сумісності подружжя за одним або одночасно за трьома локусами HLA-системи (40,0%). Отже, незважаючи на те, що сумісність подружжя за локусами HLA-системи асоційована з мінімальною кількістю клінічних форм акушерської патології, однак сила цієї асоціації максимальна і суттєво перевищує вплив алелей окремо по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-DR.

Взаємозв'язок між сумісністю по одному чи одночасно по трьом локусам HLA-системи встановлено для загальної частоти виникнення клінічних форм гестозу

2-ої половини вагітності, сумарної частоти розвитку прееклампсії та її тяжкого ступеня, зокрема. При сумісності подружжя одночасно по трьом локусам HLA-A, B, DR виявлено високу частоту розвитку прееклампсії – у 60,0% пацієток ($p < 0,05$). Відносний ризик виникнення прееклампсії становив 4,8 ($p < 0,05$), при різниці ризиків 42,3% ($p < 0,05$), специфічності та чутливості прогнозу – 93,8% ($p < 0,05$) і 70,0% ($p < 0,05$) відповідно.

У вагітних з наявністю хоча б однієї сумісної з чоловіком алелі локусу HLA-A констатовано в 78,6% клінічну маніфестацію гестозу 2-ї половини вагітності ($p < 0,05$), у порівнянні з 45,9% випадків розвитку даної акушерської патології у вагітних, несумісних по алелям локусу HLA-A. Прогнозуємий ризик виникнення гестозу 2-ї половини вагітності при сумісності подружжя по локусу HLA-A становив 3,01 ($p < 0,05$), величина різниці ризиків – 34,7% ($p < 0,05$); специфічність та чутливість прогнозу досягли 87,0% ($p < 0,05$) і 60,7% ($p < 0,05$), відповідно.

Одночасно з цим, при сумісності подружжя по локусу HLA-B у 50,0% ($p < 0,05$) вагітних встановлено взаємозв'язок з розвитком прееклампсії тяжкого ступеня. Відносний ризик розвитку тяжкої форми пізнього гестозу становив 5,38 ($p < 0,05$), при різниці ризиків 43,2% ($p < 0,05$); специфічність дорівнювала 95,3% ($p < 0,05$), а чутливість – 75,0% ($p < 0,05$).

Детальний опис статистичних даних акцентує увагу на взаємозв'язку між розвитком гестозу 2-ї половини вагітності (особливо прееклампсії) та сумісністю подружжя по алелям локусів HLA-A; HLA-B; одночасно по трьом локусам HLA-A, B, DR. Саме переважний розвиток пізнього гестозу, особливо у вигляді прееклампсії, можна розцінювати як наслідок можливого дисбалансу нейроімуноендокринних процесів у системі „мати-плацента-плід” під впливом порушення імунної толерантності і реактивності при наявності сумісності подружжя по антигенам системи HLA I-го і II-го класів з послідувачим формуванням в організмі вагітної синдрому поліорганної недостатності – гестозу 2-ї половини вагітності.

Таким чином, доказано факт асоціації алелей локусів HLA-A, B, DR з розвитком акушерської патології на підставі критерію χ^2 , визначення достовірності величини відносного ризику та різниці ризиків, величини кореляції, специфічності і чутливості даної асоціації.

Важливою характеристикою HLA-системи людини є нерівновага по зчепленню між алелями різних локусів, тобто особливість деяких алелей зустрічатися разом частіше, ніж це можна було б очікувати при випадковому комбінуванні в популяції. Поясненням даного факту, видимо, є наявність селективної переваги нерівноваги по зчепленню, у порівнянні з іншими комбінаціями алелей, у відношенні ризику виникнення окремих захворювань та/або ступеня їх тяжкості.

У 294 першовагітних проведено аналіз наявності асоціації алелей HLA-A і HLA-B з алелями HLA-DR. Встановлено, що в більшості випадків подібна асоціація або відсутня, або носить різносторонній та неоднозначний характер.

Серед алелей HLA-A лише 3 алелі були статистично значуще асоційовані з алелями HLA-DRB1, причому 2 з них асоційовані з декількома алелями HLA-DR1 одночасно:

1) алель HLA-A1 частіше зустрічається у носіїв алелей HLA-DRB1*04 і HLA-DRB1*17, але рідше – у носіїв HLA-DRB1*07;

2) алель HLA-A11 рідше зустрічається у носіїв алелей HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07;

3) тільки алель HLA-A9 частіше зустрічається з однією з алелей локусу HLA-DRB1, а саме: з HLA-DRB1*11 (очікувана частота асоціації становила 2,18% від усієї популяції; частота, що спостерігалася, – 3,74%; достовірність критерію χ^2 – $p < 0,05$).

Поглиблення статистичного аналізу довело, що у жінок з наявністю алелі HLA-A9 спостерігається зниження частоти акушерської патології (такої як: загроза переривання вагітності у 1-му триместрі; прегестоз; загальна частота пізнього гестозу, преєклампсія), яке не може бути пояснено її асоціацією з алеллю HLA-DRB1*11. Доказом цього припущення являється відсутність достовірної зміни частоти перелічених ускладнень вагітності у жінок з наявністю алелі HLA-DRB1*11.

Аналогічним образом, лише для 6 алелей локусу HLA-B виявлено статистично значиму асоціацію з алелями HLA-DRB1. Характерною особливістю є факт, що тільки в єдиному випадку встановлена асоціація між однією алеллю HLA-B і однією алеллю HLA-DRB1, а саме: між алелями HLA-B18 і HLA-DRB1*03 (очікувана частота асоціації – 0,22%; частота, що спостерігалася, – 0,34%; достовірність критерію χ^2 – $p < 0,05$).

Сукупний вплив визначеного взаємозв'язку алелей HLA-B18 и HLA-DRB1*03 на підвищення частоти акушерської патології можна пояснити лише частково, у випадках: 1) загрози переривання вагітності у 2-му триместрі; 2) при наявності антенатальних діагностичних маркерів ХФПН. Частота перелічених ускладнень вагітності також підвищена у жінок з наявністю алелі DRB1*03, однак її достовірність більше 0,05.

Таким чином, однозначна та достовірна асоціація алелей HLA-A і HLA-B з алелями HLA-DR у реальних умовах спостерігається доволі рідко і не може пояснити всі випадки підвищеної частоти акушерської патології у жінок з наявністю асоційованих з нею алелей I-го класу HLA-системи. Отже, наявність у жінок характерних алелей любого із трьох локусів (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) може бути окремо значущим маркером ризику розвитку акушерської патології.

Аналіз стану нейроімуноендокринної системи у 294 першовагітних в залежності від наявності у них тієї чи іншої алелі локусів A, B, DR HLA-системи дозволив вирішити одну із задач дослідження: встановити по триместрам вагітності відмінності у концентрації медіаторів нервової, імунної і ендокринної систем в залежності від наявності у вагітної окремих алелей HLA-системи. Патогенетичне і прогностичне значення вказана залежність має у 1-му триместрі вагітності: саме під час процесу інвазії трофобласту, формування плаценти і ембріогенезу.

Імунологічна толерантність і реактивність організму жінки, у тому числі і по відношенню до антигенів трофобласту, регулюється HLA-системою через зміни функціональної активності структурних компонентів імунної системи. Враховуючи літературні дані про функціональну роль Т-хелперів 1-го (Th1) та 2-го (Th2) типів у розвитку фізіологічної вагітності та виникненні її ускладнень, а також локалізацію гену TNF α на 6-й хромосомі в області генів HLA-системи, нами визначені алелі локусів A, B, DR HLA-системи, при наявності котрих у жінок у 1-му триместрі вагітності виникають зміни концентрації про/протизапальних цитокінів, що характеризують активацію Th1 і Th2 (табл. 1, табл. 2).

Таким чином, наявність у жінки визначених алелей локусів А, В, DR HLA-системи асоційовано зі зміненою імунологічною реактивністю на антигени трофобласту у вигляді переважної активації Т-хелперів 1-го або 2-го типу.

Таблиця 1
Взаємозв'язок змін концентрації цитокінів у 1-му триместрі вагітності з алелями локусів А, В, DR HLA-системи

Характер зміни функції	Цитокіни, які продукуються Th1		Цитокіни, які продукуються Th2	
	IL-2	TNF α	IL-10	IL-4
Підвищення концентрації	B7,13,22,27,40,41 DRB1*3,4,7	DRB1*7,16	B16,18 DRB1*01	B18
Зниження концентрації	B16 DRB1*1,13,16	A1 B8,14 DRB1*11	A3,11 B12,21 DRB1*3,16,17	B8,12,14,21 DRB1*15

Таблиця 2
Асоціація алелей локусів А, В, DR HLA-системи з активацією Th1 та Th2 у 1-му триместрі вагітності

	Алелі локусу HLA-A	Алелі локусу HLA-B	Алелі локусу HLA-DRB1
Активація Th1	3,11	7,12,13,21,22,27,40,41	3,4,7,15,16,17
Активація Th2	1	8,14,16,18	1,11,13,16

Вплив HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик загрози невиношування вагітності

Максимальний ризик загрози невиношування вагітності виявлено у жінок з наявністю алелей: HLA-A10 ($p < 0,05$), HLA-B8,14 ($p < 0,05$), HLA-B18 ($p < 0,01$), HLA-DRB1*03 ($p < 0,01$). Мінімальна вірогідність ризику невиношування вагітності у жінок із алеллю HLA-DRB1*07 ($p < 0,001$).

У 1-му триместрі у жінок з загрозою невиношування виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді: підвищення концентрації IgG, IL-2, TNF α , АСТН та величини відношення CD25/CD95 при одночасно зниженій концентрації IL-1 β , hPL, AFP (рис. 1). У 2-му триместрі у жінок з загрозою невиношування встановлено: підвищення концентрації – еозинофілів, IL-4, IL-10, hPL, AFP, hCG, β -ендорфіну, інсуліну, підвищення величини відношення “інсулін/кортизол”; зменшення концентрації - IL-2, TNF α . У 3-му триместрі для стану нейроімуноендокринної системи вагітних аналізуємої групи характерно: підвищення концентрації – TNF α , hPL, β -ендорфіну; зменшення концентрації - IL-2, IL-10, IFN γ .

Рис. 1. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи жінок з загрозою невиношування вагітності.

Залежність ризику виникнення загрози переривання вагітності та/або передчасних пологів від концентрації плацентарного лактогену у 1-му триместрі гестації має пороговий характер із чітко вираженими діапазонами високого (менше 1,49 мг/мл) та низького (більше 4,14 мг/мл) ризику.

Таким чином, формування клінічної симптоматики загрози переривання вагітності та/або передчасних пологів відбувається на тлі:

1. порушень імунологічної реактивності у 1-му триместрі гестації, що супроводжується активацією клітинного та гуморального імунітету у вигляді підвищення функціональної активності Th1, збільшення концентрації IgG і величини показника CD25/CD95 („утворення/елімінація лімфоцитів”); зміною у 2-му триместрі відношення Th1/Th2 у бік підвищення активності Th2 та пригнічення Th1;

2. первинної фетоплацентарної недостатності з порушенням ендокринно-метаболічної функції фетоплацентарного комплексу вже у 1-му триместрі гестації;

3. дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи вагітної, яка виникає у 1-му триместрі і зберігається до родорозродження;

4. змін вуглеводного обміну вагітної з розвитком інсулінорезистентності у 2-й половині гестації.

Вплив HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик розвитку гестозу 2-ї половини вагітності

Ризик виникнення пізнього гестозу максимальний при наявності у жінки алелей HLA-A2, 28 ($p < 0,05$), HLA-DR13 ($p < 0,05$); при сумісності подружжя по алелям локусу HLA-A ($p < 0,05$). Мінімальна вірогідність виникнення пізнього гестозу у жінок з алелями HLA-A9 ($p < 0,001$); HLA-DR3 ($p < 0,05$); HLA-DR15 ($p < 0,01$).

У 1-му триместрі у жінок з пізнім гестозом виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді: підвищення концентрації hCG, IL-2, АСТН та величини відношення CD3/CD19 при одночасно зниженій концентрації IgM, IL-1 β , TNF α , hPL, AFP (рис. 2). У 2-му триместрі у жінок з пізнім гестозом встановлено підвищення концентрації – IL-10, hPL, AFP, hCG, АСТН, β -ендорфіну, інсуліну; зменшення концентрації – IL-4, TNF α . У 3-му триместрі для стану нейроімуноендокринної системи вагітних цієї групи характерно: підвищення концентрації – еозинофілів, hPL, β -ендорфіну, величини відношення „інсулін/кортизол”; зменшення концентрації - IL-2, IL-4, IFN γ , кортизолу.

Рис. 2. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи жінок з пізнім гестозом.

Максимальний ризик розвитку преєклампсії виявлено при наявності у жінки алелей HLA-A2, 28 ($p < 0,05$). HLA-B7, 22, 27 ($p < 0,05$); при сумісності подружжя одночасно по трьом локусам HLA-системи ($p < 0,05$);.

Знижений ризик розвитку преєклампсії встановлено у жінок з наявністю алелей: HLA-DR1 ($p < 0,01$) та HLA-A9 ($p < 0,05$).

У 1-му триместрі у жінок з преєклампсією виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді: підвищення концентрації IL-2, hCG при одночасно зниженій концентрації еозинофілів, HLA-DR-лімфоцитів, IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF α , hPL, AFP (рис. 3). У 2-му триместрі у жінок з преєклампсією встановлено: підвищення концентрації - IL-10, hPL, AFP, hCG, β -ендорфіну, інсуліну, підвищення величини відношення „інсулін/кортизол”; зменшення концентрації - CD16-лімфоцитів, IL-1 β , TNF α . У 3-му триместрі у жінок з преєклампсією виявлено: підвищення концентрації - hPL, AFP, β -ендорфіну, інсуліну, підвищення величини відношення „інсулін/кортизол”; зменшення концентрації – CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, IL-2, IL-4, IL-10, кортизолу.

Залежність ризику виникнення преєклампсії легкого ступеня від концентрації АСТН, IL-4 та CD25-лімфоцитів у 1-му триместрі гестації має пороговий характер з чітко вираженими діапазонами високого і низького ризику. Прогнозують розвиток преєклампсії легкого ступеня при концентрації АСТН $\leq 4,74$ пг/мл та/або інтерлейкіну-4 $\leq 0,7$ пг/мл, та/або CD25-лімфоцитів $\leq 0,27$ Г/л.

Рис. 3. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи жінок з преєклампсією.

Залежність ризику виникнення преєклампсії легкого ступеня від концентрації hCG у 1-му триместрі гестації має безперервно зростаючий експоненціальний характер.

Залежність ризику виникнення преєклампсії важкого ступеня від концентрації CD3, CD4, CD8, CD16-лімфоцитів та IL-10 у 1-му триместрі гестації має пороговий характер з чітко вираженими діапазонами високого і низького ризику. Розвиток преєклампсії важкого ступеня прогнозують при концентрації одного чи декількох із показників: CD3-лімфоцитів $\leq 0,89 \cdot 10^9$ /л; CD4-лімфоцитів $\leq 0,52 \cdot 10^9$ /л; CD8-лімфоцитів $\leq 0,59 \cdot 10^9$ /л; CD16-лімфоцитів $\leq 0,2 \cdot 10^9$ /л; інтерлейкіну-10 $\leq 8,2$ пг/мл.

Таким чином, формування клінічної симптоматики гестозу 2-ї половини вагітності відбувається на тлі:

1. порушень імунологічної реактивності у 1-му триместрі у вигляді відносного підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів, підвищення активності Th1 у поєднанні з пригніченням гуморальної ланки імунітету; у 2-му триместрі виникає функціональна активація Th2, яка супроводжується дисбалансом рівня протизапальних цитокінів; у 3-му триместрі – на тлі підсилення неспецифічного імунітету виникає пригнічення функції Th1 та Th2;

2. активації гіпоталамо-гіпофізарної системи, спрямованої на продукцію стрес-реалізуючих гормонів, що зберігається до 3-го триместру гестації, під час якого виникає дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи зі зниженням рівня кортизолу і підвищеним вмістом β -ендорфіну;

3. розвитку первинної фетоплацентарної недостатності;

4. формування інсулінорезистентності у 2-му та 3-му триместрах гестації.

Вплив HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик розвитку анемії вагітних

Максимальний ступінь ризику розвитку анемії вагітних спостерігається у жінок з наявністю алелей HLA-B16 ($p < 0,01$); HLA-A1 ($p < 0,05$); HLA-DRB1*04 ($p < 0,01$ на підставі кореляції Кендалла); HLA-B5, 35 ($p < 0,05$).

Зниження ризику виникнення анемії вагітних має асоціацію з наявністю у жінки алелей HLA-A3, 11 ($p < 0,001$); HLA-B13, 40, 41 ($p < 0,01$); HLA-DRB1*07 ($p < 0,05$); HLA-B7, 22, 27 ($p < 0,01$ на підставі кореляції Кендалла).

У 1-му триместрі у жінок з анемією вагітних виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді: збільшення концентрації IgG, IL-2, TNF α , АСТН, кортизолу, величини відношення CD3/CD19 і CD25/CD95 при одночасно зниженій концентрації HLA-DR-лімфоцитів, IL-1 β , hPL, AFP (рис. 4). У 2-му триместрі у жінок з анемією встановлено: збільшення концентрації - еозинофілів, IL-4, IL-10, hPL, AFP, β -ендорфіну, АСТН, кортизолу, інсуліну; зменшення концентрації - IL-1 β , TNF α . У 3-му триместрі у жінок з анемією виявлено: збільшення концентрації – hPL, β -ендорфіну; інсуліну; зменшення концентрації – IL-1 β , IL-2, IL-10, IFN γ , hCG, кортизолу.

Рис. 4. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи жінок з анемією вагітних.

Залежність ризику виникнення анемії вагітних 2 ст. від концентрації плацентарного лактогену у 1-му триместрі гестації має пороговий характер з чітко вираженими діапазонами високого (менше 1,05 мг/мл) і низького (більше 1,05 мг/мл) ризику.

Таким чином, формування клінічної симптоматики анемії вагітних відбувається на тлі:

1. змін імунного статусу у 1-му триместрі у вигляді підвищення активності гуморальної і Т-клітинної ланок імунітету з переважанням процесів утворення лімфоцитів над їх апоптозом, активацією Th1 з підвищенням продукції прозапальних цитокінів; у 2-му триместрі виникає активація Th2 у вигляді підсилення продукції протизапальних цитокінів; у 3-му триместрі відбувається пригнічення функціональної активності Th1 і Th2 у вигляді зниження концентрації про-/протизапальних цитокінів;

2. порушення гомеостазу у 1-му і 2-му триместрах у вигляді активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи з підвищенням продукції стрес-реалізуючих чинників; дизадаптації організму вагітної у 3-му триместрі у вигляді зниження продукції кортизолу на тлі підвищеного рівня β -ендорфіну;

3. формування первинної фетоплацентарної недостатності;

4. розвитку інсулінорезистентності у 2-му та 3-му триместрах гестації.

Вплив HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик розвитку ХФПН

Ризик розвитку ХФПН асоційовано з наявністю у жінок алелей HLA-B13, 40, 41 ($p < 0,01$); HLA-B18 ($p < 0,05$); HLA-DRB1*16 ($p < 0,001$). Знижує вірогідність розвитку ХФПН наявність у жінки алелі HLA-DRB1*01 ($p < 0,05$).

У 1-му триместрі у вагітних з ХФПН виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді: підвищення концентрації IL-2, TNF, АСТН, β -ендорфіну при одночасно зниженій концентрації IL-1 β , IL-4, hPL, AFP (рис. 5). У 2-му триместрі у вагітних з ХФПН встановлено: збільшення концентрації – еозинофілів, IL-10, hPL, AFP, АСТН, β -ендорфіну, інсуліну; зменшення концентрації – IL-4, TNF. У 3-м триместрі у вагітних з ХФПН визначено: збільшення концентрації – hPL, AFP, β -ендорфіну; підвищення величини відношення „інсулін/кортизол”; зменшення концентрації – CD25, CD95, IL-2, IL-10, IFN γ , hCG, кортизолу, АСТН.

Рис. 5. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи вагітних з ХФПН.

Залежність ризику виникнення хронічної фетоплацентарної недостатності від концентрації TNF α у 1-му триместрі гестації має безперервно зростаючий характер з діапазонами високого (більше 32 пг/мл) і низького (менше 20 пг/мл) ризику.

Таким чином, формування клінічної симптоматики фетоплацентарної недостатності відбувається на тлі зміненої імунологічної реактивності, що виникає у 1-му триместрі у вигляді активації Th1 з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, що свідчить про порушення механізмів імунологічної взаємодії між імунною системою вагітної і антигенами трофобласту.

Патогенетичні механізми ХФПН формуються вже з моменту імплантації та плацентації при участі комплексу факторів, одним із яких є змінена імунологічна реактивність і толерантність організму жінки на антигени плода батьківського походження, що супроводжується порушенням інвазії трофобласту та патологічними процесами періоду плацентації.

Виникнення ХФПН генетично детерміновано з різним ступенем експресивності та пенетрантності при одночасно високій залежності від впливу екзо- та ендогенних факторів.

Вплив HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик розвитку синдрому ЗВЧР плода

Максимальний ризик розвитку ЗВЧР плода констатовано у жінок із наявністю алелей HLA-A1 ($p < 0,01$) і HLA-DRB1*07 ($p < 0,001$). Знижений ризик розвитку ЗВЧР плода спостерігається у жінок із алеллю HLA-DRB1*13 ($p < 0,05$).

У 1-му триместрі у жінок із ЗВЧР плода виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді: підвищення концентрації IgG, IL-2, АСТН при одночасно зниженій концентрації IL-1 β , hPL (рис. 6). У 2-му триместрі у жінок із ЗВЧР плода встановлено: збільшення концентрації – еозинофілів, IL-4, IL-10, IFN γ , β -ендорфіну, інсуліну; зменшення концентрації – лейкоцитів. У 3-му триместрі у жінок із ЗВЧР плода визначено: збільшення концентрації – hPL, β -ендорфіну; зменшення концентрації – IL-2, IFN γ .

Рис. 6. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи жінок, які народили дитину з синдромом ЗВЧР.

Таким чином, формування клінічної симптоматики затримки внутрішньоутробного розвитку плода відбувається на тлі:

1. зміни функції нейроімуноендокринної системи вагітної вже з 1-го триместру гестації у вигляді порушення механізмів імуносупресії із зсувом функціонального балансу у бік Th1, що супроводжується зниженням ендокринної функції плаценти, яка формується, при одночасному розвитку компенсаторних реакцій організму вагітної у вигляді активізації її гіпоталамо-гіпофізарної системи;

2. розвитку у 2-му триместрі компенсаторних реакцій імунної системи вагітної у вигляді активації функції Th2 при збереженні функціональної активності Th1;

3. дисбалансу нейроімуноендокринної системи вагітної у 2-му триместрі, коли на тлі гіперінсулінемії підвищена активність гіпоталамо-гіпофізарної системи;

4. збереженої гормональної функції фетоплацентарного комплексу у 2-му триместрі, коли концентрація гормонів ФПК не відрізнялася від фізіологічної вагітності;

5. народження дітей з синдромом ЗВЧР є фактом збереження компенсаторних можливостей нейроімуноендокринної системи „мати-плацента-плід” аж до 3-го триместру вагітності, що знайшло відображення у пригніченні функціональної активності Th1 і розвитку компенсаторно-присосовних механізмів як із боку ендокринної функції плаценти, так із боку гіпоталамо-гіпофізарної системи вагітної.

Фізіологічний перебіг вагітності асоційовано з адекватними взаємовідносинами між імунокомпетентними клітинами матері та антигенами плода, у тому числі за системою головного комплексу гістосумісності. Разом з цим, імунологічні реакції, які виникають при взаємодії імунної системи вагітної з антигенами трофобласту, можуть приводити до патологічної зміни структури посліду під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів (соціальні та екологічні чинники, наявність екстрагенітальної та гінекологічної патології, зміни функціонування нервової та обмінно-ендокринної систем, та інші), одним із яких є сумісність подружжя за локусами А, В, DR HLA-системи.

В нашому дослідженні було виділено 4 групи з метою встановити вплив сумісності подружжя за алелями локусів А, В, DR HLA-системи на особливості морфофункціонального стану посліду при фізіологічному та патологічному перебігу вагітності.

В послідах 1-ї групи (при патологічному перебігу вагітності у жінки, яка сумісна з чоловіком за HLA-системою) виявлено суттєві морфофункціональні особливості порівняно з 3-ю групою (при патологічному перебігу вагітності у жінки, яка несумісна з чоловіком за HLA-системою): встановлена тенденція до гіпоплазії плаценти; аномалії прикріплення пуповини та розподілу кровоносних судин у хоріальній пластинці; відмічено патологічну незрілість ворсинчастого дерева; структурні признаки атрофії синцитіотрофобласту. Характерним для послідів 1-ї групи є патологія судин децидуальної оболонки та всіх відділів ворсинчастого хоріону при поєднанні з первинним порушенням васкуляризації ворсин та стовщенням синцитіоендотеліальних мембран. На цьому тлі констатовано значущі реологічні порушення: тромбози, ішемічні

та геморагічні інфаркти, порушення гемодинаміки в міжворсинчастому просторі, виникнення гематом. Значущі склеротичні процеси в стромі ворсин і сполучній тканині амніону, а також посилення синтезу колагену IV типу у складі базальних синцитіальних та ендотеліальних мембран.

Усі патоморфологічні зміни послідів 1-ї групи певно обумовлені імунопатологічними процесами: пригніченням супресорної функції Т-лімфоцитів, посиленням макрофагальної активності та вироблення цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF α), а також збільшенням кількості активованих лімфоцитів, які експресують антиген HLA-DR. Підтвердженням розвитку імунопатологічних реакцій в послідах 1-ї групи є посилення утворення фібриноїдної субстанції в плаценті, а також активація синтезу глікозамінопротеогліканів синцитіотрофобластом на тлі посилення у ньому апоптозу. Комплекс імунопатологічних, дисциркуляторних, склеротичних та інволютивних процесів у різних відділах послідів 1-ї групи на тлі мінімальних компенсаторно-присосовних реакцій приводить до хронічної фетоплацентарної недостатності.

Аналіз результатів комплексного морфофункціонального дослідження послідів 1-ї – 4-ї груп свідчить, що несумісність подружжя за алелями локусів A, B, DR HLA-системи більш сприятлива для розвитку вагітності та збереження плода як алотрансплантату, порівняно з сумісністю подружжя за алелями означених локусів HLA-системи.

При несумісності подружжя за алелями локусів A, B, DR HLA-системи (3-я та 4-а групи) в посліді гармонійно формуються всі його відділи, що відповідає оптимальним умовам для розвитку внутрішньоутробного плода. Необхідно відмітити, що навіть на тлі патологічного перебігу вагітності у жінок, які несумісні з чоловіком за алелями локусів A, B, DR HLA-системи (3-я група), в посліді розвиваються компенсаторно-присосовні механізми, які дозволяють адекватно функціонувати плаценті в межах єдиної системи „мати-плацента-плід”.

При сумісності подружжя за алелями локусів A, B, DR HLA-системи сенсibiliзація вагітної до антигенів чоловіка може бути недостатньою, що призведе до зниження блокуючого механізму IgG та потреби у більш активному утворенні фібриноїдної субстанції для захисту трофобласту від материнських антитіл. За результатами нашого дослідження відносний об'єм фібриноїду в плацентах 1-ї та 2-ї груп (тобто при сумісності подружжя) вірогідно вищий, порівняно з 3-ю та 4-ю групами (тобто при несумісності подружжя). Відомо, що крім фібриноїдної субстанції захист трофобласту здійснюється антигенами глікопротеїдної природи, які секретуються клітинами трофобласту. Саме при сумісності подружжя за алелями локусів A, B, DR HLA-системи незалежно від наявності акушерської патології (тобто у 1-й та 2-й групах) відмічено посилення інтенсивності Хейл-реакції навколо синцитію та в його цитоплазмі, що свідчить про накопичення глікозамінопротеогліканів.

Характерним для лімфоплазмоцитарної інфільтрації в децидуальній оболонці послідів 1-ї та 2-ї груп, порівняно з 3-ю та 4-ю групами, є спрямованість імунних реакцій по шляху активації Th1 із зниженням кількості CD8 лімфоцитів при одночасно підвищеному вмісту макрофагів, CD16 лімфоцитів і клітин-продуцентів IL-1 β , IL-2, TNF α , C3 компоненту комплементу. Можливо, означені зміни формуються у відповідь на знижену сенсibiliзацію вагітної до антигенів чоловіка при наявності спільних алелей

за алелями локусів А, В, DR HLA-системи. Накопичення клітин-продуцентів ІЛ-4 в децидуальній оболонці послідів 1-ї та 2-ї груп, порівняно з 3-ю та 4-ю групами, відображає посилення функціональної активності Th2 як компенсаторно-приспосовну реакцію у відповідь на вищевказану активацію Th1.

Механізми генетично запрограмованої загибелі клітини, які визначають проліферацію та диференціювання тканин організму, індукуються ендо/екзогенними стимулами і регулюються генетичними та НІЄ механізмами. Частота апоптозу (за CD95) у синцитіотрофобласті максимальна при ускладненому перебігу вагітності у жінок, які сумісні з чоловіком за алелями локусів А, В, DR HLA-системи (1-а група), та мінімальна при фізіологічній вагітності у жінок, які несумісні з чоловіком за алелями локусів А, В, DR HLA-системи (4-а група). В цілому, частота візуалізації CD95 в синцитіотрофобласті зменшувалася у черзі: 1-а (0,98%, $p < 0,05$ порівняно з 4-ю групою), 2-а (0,79%, $p < 0,05$ порівняно з 4-ю групою), 3-я (0,49%) та 4-а (0,45%) групи.

Загальні залежності впливу HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик розвитку патологічного перебігу вагітності

Максимальний ступінь ризику розвитку патологічного перебігу вагітності характерний для жінок із наявністю алелей HLA-A10 ($p < 0,05$), HLA-B16 ($p < 0,01$); HLA-DRB1*04 ($p < 0,01$). При наявності у жінки алелей HLA-A3 ($p < 0,05$), HLA-B12 ($p < 0,05$), HLA-B40 ($p < 0,05$), HLA-DRB1*12 ($p < 0,001$) мінімальна вірогідність патологічного перебігу вагітності.

У 1-му триместрі у жінок з патологічним перебігом вагітності виникають зміни нейроімуноендокринної системи у вигляді збільшення величини відношення CD25/CD95 та концентрації IgG, TNF α , ІЛ-2, β -ендорфіну, АСТН, кортизолу при одночасно зниженій концентрації ІЛ-1 β , hPL, AFP (рис. 7).

Рис. 7. Зміни концентрації медіаторів нейроімуноендокринної системи жінок з патологічним перебігом вагітності.

У 2-му триместрі у даного контингенту вагітних встановлено: збільшення концентрації – еозинофілів, ІЛ-4, ІЛ-10, hPL, AFP, hCG, β -ендорфіну, АСТН, інсуліну, збільшення величини відношення „інсулін/кортизол”; зменшення концентрації – ІЛ-1 β , TNF α . У 3-му триместрі у жінок з патологічним перебігом вагітності виявлено: збільшення концентрації – еозинофілів, hPL, β -ендорфіну, інсуліну, збільшення величини відношення „інсулін/кортизол”; зменшення концентрації – ІЛ-2, ІЛ-10, IFN γ , hCG, кортизолу.

Вплив HLA-системи на частоту розвитку акушерської патології можна пояснити взаємозв'язком HLA-системи з генами, які регулюють гомеостаз.

В нашому дослідженні максимальний ризик виникнення патологічного перебігу вагітності спостерігався у жінок з алеллю HLA-DRB1*04 ($p < 0,01$). Після аналізу стану нейроімуноендокринної системи у 1-му триместрі у жінок в залежності від наявності або відсутності алелі HLA-DRB1*04 констатовано, що у 1-му триместрі у вагітних з наявністю алелі HLA-DRB1*04 спостерігається підвищення концентрації ІЛ-2 при зниженні рівня ІЛ-1 β і AFP (рис. 8). Аналогічні зміни нейроімуноендокринної системи було встановлено у 1-му триместрі в групі жінок з

патологічним перебігом вагітності та викладено вище за текстом і зображено на рис. 7.

Рис. 8. Вплив HLA-системи на нейроімуноендокринні взаємовідносини у 1 триместрі вагітності.

На підставі цих даних можна сформулювати загальну концепцію щодо впливу HLA-системи та нейроімуноендокринних чинників на ризик розвитку патологічного перебігу вагітності (рис. 9).

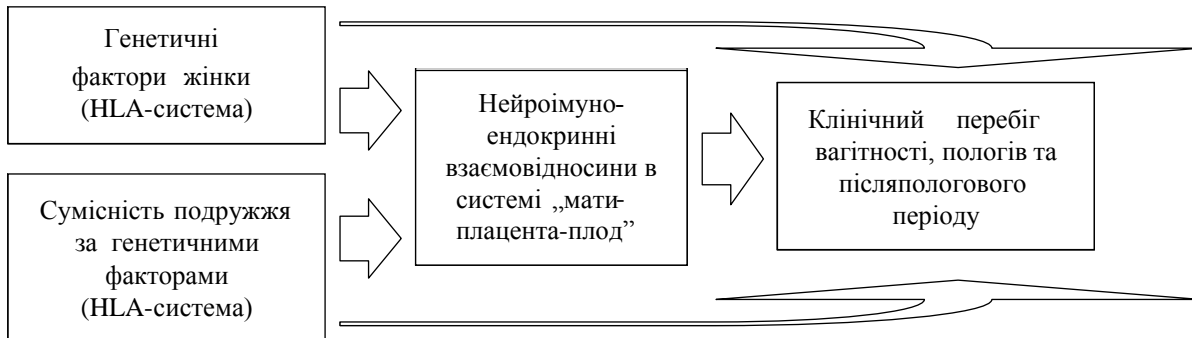


Рис. 9. Вплив нейроімуноендокринних факторів і HLA-системи на перебіг вагітності та пологів.

На підставі отриманих результатів нами розроблено „Алгоритм прогнозування патологічного перебігу вагітності”, який складається з наступних етапів: 1-й етап – догестаційний; 2-й етап - гестаційний.

1. Догестаційний етап. До виникнення вагітності прогнозування базується на визначенні у жінки характерних алелей A, B, DR локусів HLA-системи:

а) при наявності у жінки навіть однієї з алелей HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1*04 вірогідність ризику розвитку патологічного перебігу вагітності максимальна;

б) при наявності у жінки навіть однієї з алелей HLA-A3, HLA-B12, HLA-B40, HLA-DRB1*12 вірогідність ризику розвитку патологічного перебігу вагітності знижена, що свідчить про захисний вплив означених алелей.

2. Гестаційний етап. Прогнозування базується на визначенні у всіх жінок у 1-му триместрі вагітності, незалежно від наявності у них вищезгаданих алелей HLA-системи, концентрації у сироватці крові IL-1 β , IL-2, TNF α , hPL, AFP, АСТН. По величині концентрації означених гормонів і цитокінів визначаємо показник ризику (ПР) розвитку патологічного перебігу вагітності за формулою:

$$ПР = 1,1 - 0,52 \cdot hPL + 0,11 \cdot АСТН - 0,003 \cdot AFP - 0,27 \cdot IL-1\beta + 0,03 \cdot IL-2 + 0,02 \cdot TNF\alpha$$

Інтерпретація формули:

а) при величині ПР більше за нуль виникає ризик розвитку патологічного перебігу вагітності;

б) при величині ПР менше за нуль ризик розвитку патологічного перебігу вагітності мінімальний.

Статистичні характеристики ПР: чутливість - 97,7%; специфічність - 45,5%; вірогідність помилкового прогнозу (помилково негативна – 16,7%; помилково позитивна – 12,2%); величина ризику, який асоційований з ПР, та його вірогідність (RR=1,79; OR=35,83; Wilks $\Lambda=0,699$ ($p<0,007$)).

Інтерпретація варіантів адитивного впливу ризику розвитку патологічного перебігу вагітності в залежності від наявності алелей HLA-системи та величини ПР:

а) при одночасному підвищенні ризику розвитку патологічного перебігу вагітності як по величині ПР, так і по наявності специфічних алелей HLA-системи констатовано 100,0% частоту розвитку патології вагітності, яка виникає у ранні строки гестації та проявляється у вигляді декількох нозологічних форм;

б) якщо тільки на одному з запропонованих етапів виявляється підвищений ризик розвитку акушерської патології, то її виникнення прогнозується у 75,0% вагітних, при цьому у 50,0% у вигляді важкого ступеню та/або поєднання декількох нозологічних форм. Слід зазначити, що величина ПР прямо пропорційна вірогідності розвитку патології вагітності;

в) при одночасному зниженні ризику розвитку патологічного перебігу вагітності як за величиною ПР, так і по наявності специфічних алелей HLA-системи вірогідність розвитку акушерської патології зберігається не більш як у 10,0% жінок, при цьому переважно вона має легкий ступінь тяжкості;

г) якщо прогностичні результати за величиною ПР і по наявності алелей HLA-системи протилежно спрямовані, то вірогідність розвитку патологічного перебігу вагітності складає 54,5%.

Для подальшого підвищення точності прогнозу, який обґрунтовано у пунктах в) і г), необхідно динамічне клініко-лабораторне обстеження жінок на протязі другого триместру вагітності.

При величині ПР більше нуля, коли відповідно до вищевикладеної формули виникає ризик розвитку патології вагітності, для підвищення ефективності прогнозування окремої акушерської патології нами розроблено аналогічні за структурою алгоритми прогнозування акушерських ускладнень (таких як, загроза невиношування; пізній гестоз, в тому числі прееклампсія; ХФПН; інші), що викладено в інформаційних листах та патентах.

На підставі порівняльного аналізу клінічного перебігу вагітності та пологів у 86 першовагітних, яким проведено прогнозування патологічного перебігу вагітності, та у 122 першовагітних, яким не проводилося прогнозування ризику виникнення акушерської патології, було встановлено, що комплекс профілактичних заходів, який базується на використанні запропонованих алгоритмів, знижує частоту розвитку загрози переривання вагітності у 1-му (на 32,8%) та у 2-му (на 54,4%) триместрах; загрози передчасних пологів (на 60,1%); раннього гестозу (на 16,2%); прееклампсії (на 33,5%), у тому числі, прееклампсії легкого (на 7,8%) та важкого (на 76,4%) ступеня; багатоводдя (на 43,3%); гіпоксії плода (на 40,9%); синдрому ЗВУР (на 36,2%), у тому числі, 1 ст. (на 64,5%) та 2 ст. (на 18,9%); перинатальної смертності (на 58,5%).

Доцільність та ефективність прогнозування базується:

– на зниженні частоті виявлення ультразвукових ознак ХФПН (як з боку плаценти, так і плода) протягом вагітності, особливо, на 18-19 тижні;

– на збереженні функціональних можливостей плода, які визначено за допомогою непрямой кардіотокографії та оцінки його біофізичного профілю;

– на доплерографічних показниках кровообігу, які знаходились в межах фізіологічних показників, на відміну від пацієток, котрим не проводили прогнозування. У останніх, на 18-19 тижнях вагітності виявлено зміни матково-плацентарного та плодового кровообігу, які характерні для первинної плацентарної недостатності; на 23-25 тижнях – напруження компенсаторних реакцій; на 33-35 тижнях – виснаження компенсаторних реакцій, що супроводжується зменшенням діаметру внутрішніх сонних артерій та аорти плода, артерій пуповини.

Перелічені факти свідчать про захисний ефект профілактичного лікування у 1-му триместрі у жінок з групи ризику виникнення ускладнень вагітності, які прогнозувалися на підставі запропонованих алгоритмів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що виявляється у визначенні ролі в патогенезі акушерської патології комплексу патологічних та/або дизрегуляторних взаємовідносин між нервовою, імунною та ендокринною системами організму вагітної з моменту запліднення та імплантації, а також ролі системи головного комплексу гістосумісності людини у розвитку акушерських ускладнень.

1. Порушення нейроімуноендокринних взаємозв'язків у вагітної реалізуються вже в першому триместрі гестації дизадаптацією організму жінки до вагітності у вигляді зміни імунологічної реактивності та толерантності вагітної до антигенів трофобласту, дизрегуляції системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози та секреції інсуліну, формування первинної плацентарної недостатності. Дизадаптація організму жінки до вагітності з різним ступенем експресивності та пенетрантності детермінована головним комплексом гістосумісності, наявністю окремих алелей А, В, DR локусів якого асоційовано з розвитком акушерської патології. Реалізація генетичної схильності до розвитку ускладнень вагітності залежить від впливу різноманітних факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. Дизадаптація організму жінки до вагітності прогресує на протязі другого та третього триместрів і реалізується у вигляді будь-якої акушерської патології з різним ступенем її тяжкості.

2. Наявність у жінки окремих алелей локусів HLA-A, HLA-B, HLA-DR асоційовано з частотою ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду, при цьому кожен із вказаних локусів є окремо значущим маркером ризику розвитку акушерської патології.

3. Ризик розвитку акушерської патології асоційовано з наявністю у жінки навіть однієї з алелей HLA-системи: HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1*04. Вірогідність фізіологічного перебігу вагітності максимальна при наявності у жінки навіть однієї з алелей HLA-системи: HLA-A3, HLA-A11, HLA-B12, HLA-B40.

4. Сумісність подружжя по одному та/або декільком локусам HLA-системи асоційовано з високим ризиком розвитку акушерської патології та супроводжується формуванням в організмі вагітної синдрому поліорганної недостатності – гестозу

другої половини вагітності при підвищеній частоті розвитку прееклампсії та її тяжкого ступеня.

5. У жінок із патологічним перебігом вагітності (у тому числі при загрозі невиношування, гестозу другої половини вагітності, анемії вагітних) на тлі розвитку первинної фетоплацентарної недостатності з першого триместру виникає активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи з підвищенням продукції опіоїдних і стрес-реалізуючих гормонів (β -ендорфіну, адренокортикотропного гормону та кортизолу), яка зберігається на протязі другого триместру при подальшій дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи з пригніченням продукції стрес-реалізуючих гормонів (кортизолу) в пізні строки гестації на тлі підвищеної концентрації β -ендорфіну. Особливістю гомеостазу у жінок із патологічним перебігом вагітності є розвиток інсулінорезистентності у другому та третьому триместрах гестації, що свідчить про дизадаптацію організму до вагітності.

6. Патогенетичні механізми формування фетоплацентарної недостатності з'являються з моменту імплантації та плацентації з участю комплексу факторів, одним з яких є змінена імунологічна реактивність і толерантність організму жінки у вигляді активації Т-хелперів 1-го типу з підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Виникнення та подальше прогресування вказаних імунопатологічних механізмів знаходиться під контролем HLA-системи, яка детермінує, з різним ступенем експресивності та пенетрантності, функціональну активність нейроендокринної системи вагітної при одночасно високій залежності від впливу екзо- та ендогенних факторів.

7. Розвиток синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода супроводжується зміною нейроімунендокринної системи вагітної у 1-му триместрі гестації у вигляді порушення механізмів імуносупресії із зсувом функціонального балансу у бік Т-хелперів 1-го типу, формування первинної фетоплацентарної недостатності, активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи вагітної з підвищенням рівня адренокортикотропного гормону. Народження дітей з синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку є фактом збереження компенсаторних можливостей нейроімунендокринної системи „мати-плацента-плід” на протязі 2-го та 3-го триместрів вагітності, що знайшло відображення у пригніченні функціональної активності Т-хелперів 1-го типу та розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозній системі вагітної та її фетоплацентарному комплексі.

8. У жінок із патологічним перебігом вагітності (в тому числі при загрозі невиношування та/або недоношування, гестозу другої половини вагітності, анемії вагітних) у першому триместрі виникає активація Т-хелперів 1-го типу з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів, яка у другому триместрі змінюється на посилення активності Т-хелперів 2-го типу з підвищенням продукції протизапальних цитокінів; тоді як у третьому триместрі гестації виникає пригнічення Т-хелперів 1-го та 2-го типу зі зниженням у сироватці крові вагітної концентрації про-/протизапальних цитокінів.

9. При фізіологічному перебігу вагітності у жінок, що несумісні із чоловіком по алелям локусів A, B, DR HLA-системи, макро- та мікроскопічна структура посліду,

його функціональний стан відповідає сучасним уявленням про фізіологічну норму. При ускладненому перебігу вагітності у жінок, що несумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, у послідах розвиваються компенсаторно-приспосувальні механізми, котрі в умовах акушерської патології дозволяють пролонгувати вагітність до фізіологічного строку гестації і адекватно функціонувати плаценті у рамках єдиної системи „мати-плацента-плід”.

10. При фізіологічному перебігу вагітності у жінок, що сумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи морфофункціональні особливості посліду свідчать про поєднання імунopatологічних реакцій, що формуються, і підсилених компенсаторно-адаптаційних механізмів, маркерами зриву компенсації котрих є підсилення склеротичних процесів у стромі та судинах ворсинчастого хоріону.

11. При ускладненому перебігу вагітності у жінок, що сумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, виявлено патологічні зміни послідів: гіпоплазія плаценти; аномалії прикріплення пуповини та розподілу кровоносних судин у хоріонічній пластинці; патологічна незрілість ворсинчастого дерева; структурні ознаки атрофії синцитіотрофобласту; виражена патологія судин децидуальної оболонки та всіх відділів ворсинчастого хоріону у сполученні з первинним порушенням васкуляризації ворсин і стовщенням синцитіоендотеліальних мембран, що супроводжується порушенням реологічних властивостей крові у мікроциркуляторному руслі з послідуочим формуванням виражених склеротичних процесів.

12. При ускладненому перебігу вагітності у жінок, що сумісні із чоловіком по алелям локусів А, В, DR HLA-системи, у послідах розвиваються імунopatологічні порушення, котрі супроводжуються пригніченням функції Т-супресорів; підсиленням макрофагальної активності, підвищенням вмісту CD16 лімфоцитів та клітин, що продукують С3 компонент комплементу; накопиченням активованих лімфоцитів, що експресують рецептор HLA-DR; підсиленням виробки цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF α); підвищенням частоти розвитку апоптозу у синцитіотрофобласті. Імунopatологічні реакції у послідах виникають у відповідь на сумісність подружжя по алелям А, В, DR локусів HLA-системи, і є основними у розвитку дисциркуляторних, склеротичних та інволютивних змін у посліді, а також у процесах порушення дозрівання ворсинчастого хоріону та зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій, що призводить до хронічної фетоплацентарної недостатності та внутрішньоутробної гіпоксії плода.

13. Використання запропонованих алгоритмів прогнозування акушерської патології дозволяє оптимізувати формування груп ризику та підвищити якість диспансерного нагляду за вагітними, що супроводжується зниженням частоти ускладнень вагітності (невиношування – на 49,1%; прееклампсії – на 33,5%, в тому числі тяжкого ступеня – на 76,4%; багатоводдя – на 43,3%; раннього гестозу – на 16,2%; гіпоксії плода – на 40,9%; синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку – на 36,2%) та зменшенням на 58,5% перинатальної смертності, збереженням протягом вагітності функціональних можливостей плода з високою оцінкою його біофізичного профілю та збереженням показників матково-плацентарного та плодового кровообігу щодо фізіологічного перебігу вагітності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Прогнозування акушерської патології базується на діагностиці специфічних алелей А, В, DR локусів HLA-системи жінки і особливостей функціонування її нейроімуноендокринної системи у динаміці вагітності, що дозволяє формувати групи ризику по акушерській патології на двох етапах: 1-й етап – до настання вагітності (догестаційний); 2-й етап – гестаційний (1-й триместр; як виключення – початок 2-го триместру), коли відсутні клінічні симптоми акушерської патології, що прогнозується.

2. В основу прогностичних критеріїв покладено принципи асоціації та/або детермінованості акушерської патології генами головного комплексу гістосумісності, а також особливості змін нейроімуноендокринної регуляції гомеостазу жінки у ранні строки вагітності.

3. На підставі взаємозв'язку між виникненням акушерської патології та наявністю у жінки певних алелей локусів А, В, DR HLA-системи, їх діагностика на догестаційному етапі дозволяє прогнозувати ризик розвитку акушерської патології та її конкретних нозологічних форм з послідуєчим формуванням відповідних груп ризику. Дане положення може бути реалізовано і у 1-му триместрі вагітності, що підвищить якість 2-го етапу прогнозування акушерської патології.

4. Комплексна оцінка стану нейроімуноендокринної системи жінки, починаючи з 1-го триместру гестації, дозволила встановити оптимальну кількість прогностичних маркерів для певного виду акушерської патології, на основі котрих можливо її прогнозування вже у 1-му триместрі вагітності та перехід від масового скринінгу до селективного із формуванням відповідних груп ризику.

5. Поетапний алгоритм прогнозування акушерської патології характеризується сумациєю ризиків генетичних та нейроімуноендокринних факторів, що підвищує якість диспансерного нагляду за вагітними.

6. Сумісність подружжя по одному та/або декільком алелям А, В, DR локусів HLA-системи асоційовано з високим ризиком розвитку акушерської патології, що вимагає визначення фенотипу подружньої пари по А, В, DR локусам HLA-системи, а даний контингент жінок формує групу ризику по розвитку ускладнень вагітності та перинатальної патології.

7. На підставі результатів 1-го етапу прогнозування акушерської патології жінці необхідно запропонувати комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів ще до виникнення бажаної вагітності (преконцепційна підготовка, консультація психотерапевтом (психологом) подружньої пари; відповідне лікування екстрагенітальних захворювань; санація вогнищ хронічної інфекції; комплексне обстеження статусу нейроендокринної та імунної систем жінки; визначення фенотипу подружньої пари по А, В, DR локусам HLA-системи).

8. На підставі результатів 2-го етапу прогнозування акушерської патології вагітній необхідно запропонувати профілактичне лікування вже у 1-му та/або на початку 2-го триместру з використанням медикаментозних і немедикаментозних засобів, яке спрямоване на адаптацію організму жінки до вагітності та забезпечення оптимального функціонування нейроімуноендокринної системи вагітної, профілактику розвитку акушерської патології.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Барковський Д.Є. Стан клітинного імунітету та маркерів його активації при залізодефіцитній анемії вагітних // Вісник наукових досліджень. – 2003 – №1. – С. 40-42.
2. Барковский Д.Е. Взаимосвязи иммунной и эндокринной систем организма беременной и внутриутробного плода при физиологическом и патологическом течении беременности // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: збірник наукових статей. – Вип. X. – Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ, 2003. – С. 186-190.
3. Барковский Д.Е. Ассоциации аллелей локуса HLA-B с особенностями клинического течения беременности, родов и послеродового периода // Медицина сьогодні і завтра. – 2003. – №4. – С. 148-151.
4. Барковский Д.Е., Яковцова А.Ф., Сорокина И.В. Влияние осложнений беременности на состояние последа при несовместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2003. – Т. 8, №4. – С. 22-27. (особистий внесок: запропонував ідею роботи; виконав забір біологічного матеріалу та основну частину морфологічного дослідження посліду; сформував клінічні групи, виконав статистичну обробку отриманого матеріалу та його аналіз, сформулював попередні висновки; склав текст статті та підготував її до друку)
5. Барковский Д.Е. Особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода в зависимости от наличия у женщины аллелей локуса HLA-A // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – №5. – С. 24-27.
6. Барковский Д.Е. Цитокиновый профиль сыворотки крови женщин с угрозой невынашивания беременности // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2003. – Т. 139. – С. 9-12.
7. Барковский Д.Е. Состояние нейроиммуноэндокринной системы беременных с синдромом задержки внутриутробного развития плода // Проблемы медичної науки та освіти. – 2004. – №1. – С. 24-26.
8. Сорокина И.В., Барковский Д.Е. Особенности морфофункционального состояния последа при физиологической беременности в зависимости от совместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы // Медицина сьогодні і завтра. – 2004. – №1. – С. 14-18. (особистий внесок: запропонував ідею роботи; виконав клінічне спостереження та параклінічне обстеження вагітних; виконав забір біологічного матеріалу та основну частину морфологічного дослідження посліду; сформував клінічні групи, виконав статистичну обробку отриманого матеріалу та його аналіз, сформулював попередні висновки; склав текст статті та підготував її до друку)
9. Барковський Д.Є. Клінічне значення розповсюженості частоти алелей гена HLA-DRB1 у першовагітних // Вісник наукових досліджень. – 2004. - №1. – С. 77-80.
10. Барковский Д.Е. Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки иммунного статуса беременных // Здоровье женщины. – 2004. - №1 (17). – С. 32-36.
11. Грищенко В.И., Яковцова А.Ф., Сорокина И.В., Барковский Д.Е. Клинико-морфологические особенности беременности в зависимости от совместимости супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы // Репродуктивное

здоров'є жінки. – 2004. - №1. (17). – С. 51-54. (особистий внесок: запропонував ідею роботи; виконав клінічне спостереження та параклінічне обстеження вагітних; виконав забір біологічного матеріалу та основну частину морфологічного дослідження посліду; сформував клінічні групи, виконав статистичну обробку отриманого матеріалу та його аналіз, сформулював попередні висновки; склав текст статті та підготував її до друку)

12. Барковський Д.Є. Зміни концентрації цитокінів сироватки крові при залізодефіцитній анемії вагітних // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, №1. – С. 18-22.

13. Барковский Д.Е. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе раннего гестоза // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Випуск 1 (54). – Київ; Луганськ; Харків: ТОВ „Елтон-2”, 2004. – С. 49-55.

14. Барковский Д.Е. Нейроэндокринная регуляция гомеостаза у беременных с железодефицитной анемией // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – №1. – С. 27-31.

15. Барковский Д.Е. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у беременных с многоводием // Український медичний альманах. -2004. – Т. 7, №2. – С. 18-20.

16. Барковский Д.Е. Взаимосвязь клинического течения беременности и родов с совместимостью супружеской пары по аллелям локусов А, В, DR главного комплекса гистосовместимости // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, №2. – С. 119-124.

17. Барковский Д.Е. Влияние нейроиммуноэндокринных факторов и HLA-системы на клиническое течение беременности и родов // Репродуктивное здоров'є жінки. – 2004. - №2. – С. 50-54.

18. Барковський Д.Є. Оцінка вмісту цитокінів у сироватці крові вагітних із хронічною фетоплацентарною недостатністю // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, №2. – С. 17-19.

19. Барковський Д.Є. Генетичні та нейроімуноендокринні предиктори патологічного перебігу вагітності // Вісник наукових досліджень. – 2004. - №2. - С. 246-248.

20. Барковский Д.Е. Генетические и нейроиммуноэндокринные маркеры прогнозирования хронической фетоплацентарной недостаточности // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Випуск 5 (58). – Київ; Луганськ; Харків: ТОВ „Елтон-2”, 2004. – С. 309-318.

21. Барковский Д.Е., Сорокина И.В. Морфофункциональная характеристика последа при физиологической беременности у несовместимой по аллелям локусов А, В, DR HLA-системы супружеской пары // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – №3. – С. 21-24. (особистий внесок: запропонував ідею роботи; виконав забір біологічного матеріалу та основну частину морфологічного дослідження посліду; сформував клінічні групи, виконав статистичну обробку отриманого матеріалу та його аналіз, сформулював попередні висновки; склав текст статті та підготував її до друку)

22. Барковський Д.Є. Прогнозування розвитку прееклампсії на підставі змін імунного статусу жінки у першому триместрі вагітності // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Вип. 13, книга 1. – Київ, 2004. – С. 406-414.

23. Барковский Д.Е. Оптимизация методических подходов к формированию группы риска по невынашиванию беременности // Проблемы екологічної та медичної генетики і

клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Випуск 6 (59). – Київ; Луганськ; Харків: ТОВ „Елтон-2”, 2004. – С. 347-355.

24. Барковский Д.Е. Генетические и нейроиммуноэндокринные маркеры прогнозирования позднего гестоза // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2004. – Т. 9, №3. – С. 22-26.

25. Барковский Д.Е. Влияние HLA-системы на формирование особенностей нейроиммуноэндокринных взаимоотношений системы “мать-плацента-плод” // Здоровье женщины. – 2004. – №3(19). – С. 30-33.

26. Барковский Д.Е., Сорокина И.В. Влияние совместимости супругов по аллелям HLA-системы на развитие апоптоза в плаценте // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, №3-4. – С. 125-127. (особистий внесок: запропонував ідею роботи; виконав забір біологічного матеріалу та основну частину морфологічного дослідження посліду; сформував клінічні групи, виконав статистичну обробку отриманого матеріалу та його аналіз, сформулював попередні висновки; склав текст статті та підготував її до друку)

27. Деклараційний патент України на винахід №69237А, МПК G01N 33/48. Барковський Д.Є. Спосіб прогнозування ступеня тяжкості пізнього гестозу. - №20031211857; Заявл. 18.12.2003; Опубл. 16.08.2004. // Промислова власність. - 2004. - №8. – С. 4.198.

28. Деклараційний патент України на винахід №69238А, МПК G01N 33/48. Барковський Д.Є. Спосіб прогнозування ризику виникнення фетоплацентарної недостатності вагітних. - №20031211858; Заявл. 18.12.2003; Опубл. 16.08.2004. // Промислова власність. - 2004. - №8. – С. 4.199.

29. Деклараційний патент України на винахід № 69239А, МПК G01N 33/48. Барковський Д.Є. Спосіб прогнозування ризику виникнення пізнього гестозу та ступеня його тяжкості. - №20031211859; Заявл. 18.12.2003; Опубл. 16.08.2004. // Промислова власність. - 2004. - №8. – С. 4.199.

30. Барковский Д.Е. Ассоциация аллелей HLA-системы и функциональной активности Т-хелперов 1-го и 2-го типов с риском развития преэклампсии // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, №1. – С. 133-134.

31. Барковский Д.Е. Перспективы профилактической коррекции акушерской патологии на основе прогностических маркеров главного комплекса гистосовместимости и изменений нейроиммуноэндокринной системы женщины в 1-м триместре беременности // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, №3. – С. 515.

32. Барковский Д.Е. Генетические и нейроиммуноэндокринные предикторы акушерской патологии // „События года в акушерстве и гинекологии”: тез. докл. 1-го Евро-Азиатского конгресса акушеров-гинекологов. – С.-Петербург, 2004. – С. 46.

33. Барковский Д.Е. Патогенетическое обоснование целесообразности санаторного оздоровления беременных в 1-м триместре гестации // „Здорове докільля – здорова нація”: матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Бердянськ: БДПУ, 2004. – С. 20-21.

34. Барковский Д.Е. Прогнозирование акушерской патологии на основе её ассоциации с HLA-системой и влияния нейроиммуноэндокринных факторов системы “мать-плацента-плод” // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2004. – С. 390-394.

35. Барковський Д.Є. Затримка внутрішньочеревного розвитку плода: генетичні маркери прогнозування // „Сучасна педіатрія: досягнення і перспективи”: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Львів, 2004. – С. 35-36.

36. Барковський Д.Є. Артеріальна гіпертензія вагітних: прогнозування та доклінічна діагностика на генетичному рівні // „Артеріальна гіпертензія і вікзалежна патологія”: тези доп. науково-практичної конференції. – Київ, 2004. – С. 8.

37. Барковский Д.Е. Перспективы развития нейроиммуноэндокринологии в акушерской науке и практике // Репродуктивне здоров'я жінок Запорізького регіону / А.Д. Візір, А.В. Жарких, Д.Є. Барковський / За ред. академіка А.Д. Візіра. – Запоріжжя: Видавництво Запорізького державного медичного університету, 2002. – С. 32-38.

38. Жарких А.В., Барковский Д.Е. Профилактика осложненной беременности и родов в условиях крупного промышленного центра // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – №1. – 2000. – С. 34-40. (особистий внесок: провів клінічне обстеження вагітних; виконав параклінічне обстеження вагітних; статистичну обробку отриманого матеріалу; підготував текст до друку)

39. Жарких А.В., Шапран Н.Ф., Барковський Д.Є., Нерянов К.Ю. Вплив санаторного оздоровлення на стан гормональної функції вагітних з екстрагенітальною патологією // Природні лікувальні ресурси: склад та властивості, механізми дії, питання охорони, розробки та раціонального використання: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 50-річчю Трускавецької ГГРЕС та ГП “Укргеокаптажмінвод”. – Трускавець, 1999. – С. 19-20. (особистий внесок: виконав параклінічне обстеження вагітних; статистичну обробку отриманого матеріалу)

АНОТАЦІЯ

Барковський Д.Є. Вплив нейроімуноендокринних факторів і HLA-системи на клінічний перебіг вагітності та пологів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2005.

Порушення нейроімуноендокринних взаємозв'язків у вагітної реалізується вже у 1-му триместрі гестації дизадаптацією організму жінки до вагітності у вигляді змін імунологічної реактивності і толерантності вагітної до антигенів трофобласту, дизрегуляції гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної системи та секреції інсуліну, формування первинної плацентарної недостатності. Дизадаптація організму жінки до вагітності генетично детермінована головним комплексом гістосумісності з різним ступенем експресивності та пенетрантності. Кожен із локусів А, В, DR HLA-системи є окремо значущим маркером ризику розвитку акушерської патології. Дизадаптація організму жінки до вагітності прогресує на протязі другого та третього триместрів і реалізується у вигляді будь-якої акушерської патології з різним ступенем її тяжкості. Ризик розвитку акушерської патології асоційовано з наявністю у жінки навіть однієї з алелей HLA-системи: HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1*04. Вірогідність фізіологічного перебігу вагітності максимальна при наявності у жінки навіть однієї з алелей HLA-системи: HLA-A3, HLA-A11, HLA-B12, HLA-B40. Сумісність подружжя по одному та/або декільком локусам HLA-системи асоційовано з високим ризиком

розвитку акушерської патології та супроводжується формуванням у вагітної синдрому поліорганної недостатності – гестозу другої половини вагітності, насамперед, преєклампсії. Сумісність подружжя по одному та/або декільком локусам НЛА-системи супроводжується формуванням у посліді імунопатологічних реакцій, які є основоположними у розвитку дисциркуляторних, склеротичних та інволютивних змін, порушень дозрівання ворсинчастого хоріону та зниженні компенсаторно-присосовних реакцій, що призводить до хронічної фетоплацентарної недостатності та внутрішньоутробної гіпоксії плода.

Ключові слова: вагітність, головний комплекс гістосумісності (НЛА-система), гомеостаз, нейроендокринна регуляція, імунна система, плацента.

АННОТАЦІЯ

Барковский Д.Е. Влияние нейроиммуноэндокринных факторов и НЛА-системы на клиническое течение беременности и родов. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Харьковский государственный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2005.

Проведено клиническое наблюдение за течением беременности, родов и послеродового периода у 294 первобеременных. Особенности клинического течения беременности и родов, морфофункциональной структуры последа в зависимости от совместимости супругов по аллелям локусов А, В, DR НЛА-системы изучены у 51 супружеской пары, которые отобраны с использованием методов рандомизации из общей выборки.

Антигены НЛА-А и НЛА-В определяли с помощью лимфоцитотоксического теста с использованием гистотипирующей панели НЛА-А, В (Республиканский центр иммунологического типирования тканей, С.-Петербург, Россия). Аллели гена НЛА-DRB1 устанавливали методом полимеразной цепной реакции (ЗАО “Научно-производственная фирма ДНК-технология”, Москва, Россия).

Иммуноферментным методом в сыворотке крови беременных в 1-м (10-14 нед), 2-м (23-26 нед) и 3-м (32-35 нед) триместрах определена концентрация: β-эндорфина, адренкортикотропного гормона, кортизола, инсулина, плацентарного лактогена, хорионического гонадотропина, α-фетопротеина; интерлейкинов 1β, 2, 4, 10, γ-интерферона, фактора некроза опухоли-α.

В 1-м (10-14 нед), 2-м (23-26 нед) и 3-м триместрах (32-35 нед) определены: величина фагоцитарной активности (по латексу); величина спонтанного и стимулированного НСТ-теста; концентрация сывороточных иммуноглобулинов (IgA, M, G); концентрация циркулирующих иммунных комплексов; концентрация лимфоцитов, экспрессирующих CD3, 4, 8, 14, 16, 19, 25, 71, 95, НЛА-DR (ООО “Сорбент”, Москва, Россия).

Влияние совместимости супругов по аллелям локусов А, В, DR НЛА-системы на морфофункциональное состояние последа изучено при патологическом и физиологическом течении беременности. Использовали морфометрические, гистологические, гистохимические, иммуноморфологические методики (определяли

CD3, 4, 8, 16, 22, 95, HLA-DR, IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF; C3 компонент комплемента; коллагены I, III, IV типов).

Нарушение нейроиммуноэндокринных взаимосвязей у беременной реализуется уже в 1-м триместре гестации дизадаптацией организма женщины к беременности в виде изменения иммунологической реактивности и толерантности беременной к антигенам трофобласта, дизрегуляции системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и секреции инсулина, формирования первичной плацентарной недостаточности. Дизадаптация организма женщины к беременности генетически детерминирована с различной степенью экспрессивности и пенетрантности с главным комплексом гистосовместимости. Каждый из локусов A, B, DR HLA-системы является отдельно значимым фактором риска акушерской патологии. Дизадаптация организма женщины к беременности прогрессирует на протяжении 2-го и 3-го триместров и реализуется в виде какой-либо акушерской патологии с различной степенью её тяжести. Риск патологического течения беременности ассоциирован с наличием у женщины хотя бы одного из аллелей HLA-системы: HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1*04. Вероятность физиологического течения беременности максимальна при наличии у женщины хотя бы одного из аллелей HLA-системы: HLA-A3, HLA-A11, HLA-B12, HLA-B40.

У женщин с патологическим течением беременности на фоне развития первичной фетоплацентарной недостаточности с 1-го триместра возникает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышением продукции стресс-реализующих и опиоидных гормонов (β -эндорфина, адренокортикотропного гормона и кортизола), которая сохраняется на протяжении 2-го триместра при последующей дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с угнетением продукции стресс-реализующих гормонов (кортизола) в поздние сроки гестации на фоне повышенной концентрации β -эндорфина. Особенностью гомеостаза у женщин с патологическим течением беременности является развитие инсулинорезистентности во 2-м и 3-м триместрах гестации, что свидетельствует о дизадаптации организма беременной.

У женщин с патологическим течением беременности в 1-м триместре возникает активация Т-хелперов 1-го типа с повышением концентрации провоспалительных цитокинов, которая во 2-м триместре сменяется усилением активности Т-хелперов 2-го типа с увеличением продукции противовоспалительных цитокинов; тогда как в 3-м триместре гестации возникает угнетение Т-хелперов 1-го и 2-го типов со снижением в сыворотке крови беременной концентрации про-/противовоспалительных цитокинов.

Совместимость супружеской пары по одному и/или нескольким локусам HLA-системы ассоциирована с высоким риском развития акушерской патологии и сопровождается формированием у беременной синдрома полиорганной недостаточности – гестоза 2-й половины беременности, как правило, преэклампсии. Совместимость супружеской пары по одному и/или нескольким локусам HLA-системы сопровождается формированием в последе иммунопатологических реакций, которые являются основополагающими в развитии дисциркуляторных, склеротических и инволютивных изменений, патологии созревания ворсинчатого

хориона и снижении компенсаторно-приспособительных реакций, что приводит к хронической плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода.

Ключевые слова: беременность, главный комплекс гистосовместимости (HLA-система), гомеостаз, нейроэндокринная регуляция, иммунная система, плацента.

SUMMARY

Barkovsky D.Ye. Influence of the neuroimmunoendocrinal factors and HLA-system on clinical current of pregnancy and labors. – Manuscript.

Thesis for the doctoral degree in medical sciences by specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynaecology. – Kharkov State Medical University the Ministry of Public Health, Kharkov, 2005.

The violation of neuroimmunoendocrinal interrelations for the pregnant women is involved in disadaptation of women organism to pregnancy already in the 1-st trimester of gestation. The disadaptation is realized in change of an immune responsiveness and tolerance to trophoblast antigens, disregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and insulin secretion, primary placental insufficiency development. Such disadaptation is determined with a various degree of expressivity and penetrance with the Major Histocompatibility Complex. Each of locus's A, B, DR of HLA-system is separately significant risk factor of obstetrical pathology. Disadaptation of women organism to pregnancy progresses during 2-nd and 3-rd trimesters and is realized as any obstetrical pathology with a various degree of gravity. The risk of pathological current of pregnancy is associated in presence of even one of alleles of HLA-system: HLA-A10, HLA-B16, HLA-DRB1*04. The probability of physiological current of pregnancy is maximum at presence in woman even one of alleles of HLA-system: HLA-A3, HLA-A11, HLA-B12, HLA-B40. The compatibility of a married couple on one and/or to several locus's of HLA-system is associated with high risk of development obstetrical pathology and is accompanied by creation in pregnant woman the polyorganical failure symptoms - gestosis 2 half of pregnancy, as a rule, preeclampsia. The compatibility of a married couple on one and/or to several locus's of HLA-system is accompanied by creation in placenta immunopathological responses, which are basic in development of discirculatoric, sclerotic and involutive changes in placenta, in violation of a maturing of a villiferous chorion and downstroke compensation of responses, that results in chronic placental failure and hypoxia of a foetus.

Key words: pregnancy, Human Leukocyte Antigen (HLA) system, homeostasis, neuroendocrine regulation, immune system, placenta.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗВЧР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ПР	– показатель риска
ХФПН	– хронічна фетоплацентарна недостатність
β-end	– β-ендорфін

ACTH	– адренокортикотропний гормон
AFP	– фетальний протеїн- α
CD	– кластер диференціровки
ctzl	– кортизол
hCG	– хоріонічний гонадотропін
HLA	– головний комплекс гістосумісності
HLA-A	– локус А головного комплексу гістосумісності
HLA-B	– локус В головного комплексу гістосумісності
HLA-DR	– локус DR головного комплексу гістосумісності
HLA-DRB1	– ген DRB1 локусу DR головного комплексу гістосумісності
hPL	– плацентарний лактоген
IFN γ	– інтерферон- γ
IgG	– імуноглобулін G
IL-1 β	– інтерлейкін-1 β
IL-2	– інтерлейкін-2
IL-4	– інтерлейкін-4
IL-10	– інтерлейкін-10
ins	– інсулін
Th1	– Т-хелпер 1-го типу
Th2	– Т-хелпер 2-го типу
TNF α	– пухлинонекротичний фактор- α

Підписано до друку 02.02.2005 р. Формат 60*90/16.
Папір типографський. Друк офсетний. Умовн. друк. арк. 1,9.
Тираж 100 прим. Замовлення № 108.

Друкарня ТОВ „Вета-Запоріжжя”
69002, м. Запоріжжя, вул. Дзержинського, 60, тел. (0612) 12-32-09, 18-44-85.