

DOI: 10.21802/artm.2022.1.21.29
УДК 612.017 +618.3.008.6

ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ ІЗ РАННІМИ ГЕСТОЗАМИ

Г.С. Гвоздецька

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології
ім. І.Д. Ланового, м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0003-3282-4656, e-mail: GvozdetskaG_0310@ukr.net*

Резюме. Одним із частих ускладнень ранніх термінів вагітності є блювання вагітних, причина яких досі ще достатньо не вивчена.

Мета. Вивчення особливостей імунозапальних змін при блюванні вагітних різного ступеня важкості.

Матеріали і методи. Обстежено 120 жінок. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Основна група – 90 вагітних із блюванням вагітних: I група – 30 вагітних із легким блюванням, II група – 30 жінок із блюванням середнього ступеня, III група – 30 жінок із важким перебігом. У сироватці крові обстежених вагітних визначали рівень про- і протизапальних цитокінів: інтерлейкінів IL-10, IL-6.

Результати. Рівень про- і протизапальних цитокінів у вагітних із блюванням залежить від ступеня важкості перебігу захворювання. У групі вагітних із легким перебігом спостерігали найменші середні показники IL-6 і найвищий рівень IL-10. У жінок із середнім ступенем спостерігали вірогідне зниження вмісту IL-10 на 7,3 % та значне підвищення рівня IL-6 на 5,5 % порівняно з показниками в жінок I групи. Найчіткіший дисбаланс про- і протизапальних цитокінів зареєстрували у вагітних із III групи. У цій групі жінок спостерігали вірогідне зменшення вмісту IL-10 на 22,0 % та значне підвищення рівня IL-6 на 14,8 % порівняно з показниками жінок II групи.

Висновки:

1. Прояви блювання вагітних асоціюється з індукцією запалення.
2. Між ступенем важкості перебігу блювання вагітних та вмістом IL-10 виникають тісні прямі кореляції, а з рівнем IL-6 – обернені зв'язки. У жінок із важким ступенем проявів блювання вагітних у сироватці крові зафіксовано вірогідне зменшення вмісту IL-10 та вірогідне збільшення рівня IL-6 порівняно з показниками в жінок із легким та середнім ступенем важкості блювання вагітних.

Ключові слова: ранні гестози, інтерлейкіни, цитокіни, блювання вагітних.

Вступ. Одним із частих ускладнень ранніх термінів вагітності є блювання вагітних, причина яких досі ще достатньо не вивчена. За останніми науковими статистичними даними до 60% вагітних відзначають зранку нудоту і блювання [1,2]. На сьогодні частота блювання вагітних спостерігається у 60-80% вагітних, а необхідність у стаціонарному лікуванні виникає у 12-17,8% вагітних [1].

Ознаки блювання вагітних переважно проявляються з 4-9 тижня вагітності, досягаючи максимуму на 7-12 тижні і зменшуються до 16 тижня гестації [2,3,4,5]. У 20-30% вагітних жінок прояви блювання вагітних спостерігаються довше, ніж 20 тижнів вагітності, можливо аж до пологів [6], а у 1-2% вагітних розвивається надмірне блювання, ускладненнями якого є дегідратація, порушення харчування та обміну речовин [3,7]. На цей момент тенденції до зниження частоти блювання вагітних не спостерігається, її рівень становить від 8,5 до 13,5% усіх вагітностей.

В останні роки велике значення у розвитку блювання вагітних надається порушенням імунної системи вагітної. На 4-5 тижні вагітності в організм матері поступають антигени плода, і це сприяє розвитку блювання вагітних [7].

Обґрунтування дослідження. Важливим показником, що характеризує вираженість запальної реакції при блюванні вагітних, є цитокіновий спектр плазми крові. На сьогодні існує близько 50 різних їх біологічних функцій, мішенями яких є клітини практично всіх органів і тканин. Такий широкий спектр

біологічної активності обумовлений медіатором розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні всього організму [8].

У цілому вагітність чинить складний і багатогранний вплив на імунну систему жінки – як активізуючий, так і супресорний. Тому комплекс змін в імунній системі під час вагітності можна коротко охарактеризувати як дерегуляцію імунітету. Блювання вагітних стимулює синтез цитокінів у ранньому терміні вагітності, викликаючи розвиток синдрому системної запальної відповіді. Ці зміни можна контролювати шляхом вимірювання активності або концентрації імунотропних клітин (медіаторів запалення) в сироватці. Особливу увагу приділяють цитокінам, які є маркерами тяжкості захворювання: прозапальних (IL 1, IL 2, IL 6, IL 8) і протизапальних (IL 4, IL 10) інтерлейкінів [9,10, 11].

Із аналізу літератури встановлено особливості змін концентрації прозапальних і протизапальних цитокінів під час вагітності, але важливі ланки патогенезу блювання вагітних – імунотропні порушення залишаються не вивченими, що робить наше дослідження актуальним.

Мета дослідження. Вивчення особливостей імунотропних порушень під час проявів блювання вагітних різного ступеня важкості.

Матеріали і методи. На етапі формування груп були відібрані 120 жінок, які надалі підлягали проспективному дослідженню. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Основна група – 90 вагітних із проявами блювання вагітних різного ступеня важкості: I група – 30 вагітних із проявами легкого ступеня блювання, II група – 30 жінок із блюванням вагітних середнього ступеня, III група – 30 жінок із важким блюванням.

Критеріями включення до основної групи вважали: вік пацієнок від 18 до 40 років, наявність блювання вагітних, наявність маткової одноплідної вагітності, індивідуальна згода пацієнтки на проведення дослідження, термін вагітності 4-12 тижнів. Критерії виключення були наступними: наявність в анамнезі захворювань ШКТ та гепатобіліарної системи різної етіології, вік пацієнок молодше 18 років та старше 40 років, наявність онкозахворювань, ектопічна вагітність, пацієнтки з оперативним втручанням на органах малого тазу в анамнезі, вагітні з екстракорпоральним заплідненням, наявність багатоплідної вагітності, наявність у хворих нейропсихічної патології, відсутність індивідуальної згоди пацієнтки на проведення дослідження, термін вагітності більше 12 тижнів. Жінки знаходились на лікуванні в комунальному некомерційному підприємстві «Івано-Франківський міський клінічний перинатальний центр» протягом 2019-2021 років. Для встановлення діагнозу враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, загальноклінічних лабораторних досліджень, ультразвукового дослідження. Отримали інформовану згоду пацієнок на дослідження. У сироватці крові обстежених вагітних визначали рівень цитокінів-регуляторів імунзапальних реакцій (інтерлейкіни ІЛ-10, ІЛ-6). Уміст інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та

інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів, відповідно «ІЛ-10 ELISA», «ІЛ-6 ELISA» («Diacclone», Франція) згідно з інструкцією фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS приватної сертифікованої лабораторії «Прімамед» м. Івано-Франківська.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програм MS Excel і Statistica SPSS 10.0 for Windows. На основі кількісних даних вираховано середню арифметичну величину, середнє стандартне відхилення. За допомогою комп'ютерних програм в Microsoft Excel 10.0 для категорійних даних проводився розрахунок відносних величин та їх похибок. Результати навели у вигляді середньої арифметичної та середньої похибки ($M \pm m$). Вірогідність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Для оцінювання зв'язків між показниками здійснили кореляційний аналіз за Пірсоном. Достовірність різниці перевіряли за критерієм Хі квадрат. Різниця між величинами, які порівнювались, вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Визначили рівень про- і протизапальних цитокінів, у сироватці крові жінок із блюванням вагітних залежно від ступеня важкості. У вагітних жінок із блюванням різного ступеня порушується гуморальна регуляція запальної реакції. Доказово про це свідчить виникнення дисбалансу між рівнем про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові практично здорових вагітних і жінок із блюванням вагітних ($M \pm m$)

Досліджувані групи	Кількість пацієнок, n	ІЛ-10, нг/л	ІЛ-6, нг/л
Контрольна група	30	13,5±0,44	6,48 ± 0,28
Основна група	90	9,93±0,44*	8,00 ± 0,20*

Примітка: * - статистично достовірне значення ($p < 0,05$) при порівнянні основної і контрольної груп.

У групі практично здорових вагітних рівень ІЛ-10 у сироватці крові коливався в межах 9,71–17,6 нг/л, а ІЛ-6 – 4,26–8,74 нг/л (P25–P75), їхня медіана становила 13,5 нг/л та 6,36 нг/л відповідно. У жінок із блюванням відзначається значне зменшення вмісту в сироватці крові ІЛ-10 на 26,4 % та збільшення рівня ІЛ-6 на 23,5 % щодо жінок із фізіологічним перебігом

вагітності. У групі вагітних із цієї патологією рівень ІЛ-10 у сироватці крові коливався в межах 3,20–16,8 нг/л, а ІЛ-6 – 4,5–10,7 нг/л (P25–P75), їхня медіана становила 10,2 нг/л та 8,25 нг/л відповідно.

Залежно від ступеня важкості блювання відзначали поглиблення пертурбацій у системі регуляції розвитку імунзапальних реакцій (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові вагітних залежно від ступеня важкості блювання ($M \pm m$)

Досліджувані групи	Кількість пацієнок, n	ІЛ-10, нг/л	ІЛ-6, нг/л
Контрольна група	30	13,5±0,44	6,48 ± 0,28
I група	30	11,0±0,64*	7,45 ± 0,35*
II група	30	10,2±0,41*	7,86 ± 0,20*
III група	30	7,96±0,45*	9,02 ± 0,25*

Примітка: * - статистично достовірне значення ($p < 0,05$) при порівнянні досліджуваних і контрольної груп.

Так, у групі вагітних із легким ступенем блювання вагітних середній вміст ІЛ-10 у сироватці крові становив 11,0 нг/л (95 % СІ 4,50–17,4), P25–P75 перебував у діапазоні 7,80–13,9 нг/л, медіана вмісту ІЛ-6 –

7,45 нг/л (95 % СІ 4,30–10,4), P25–P75 – 5,70–9,50 нг/л. Збільшення ступеня важкості блювання супроводжувалося значним зменшенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у сироватці крові на 17,5 % та

вірогідним зростанням прозапального цитокіну ІЛ-6 на 13,3 % порівняно з вагітними із легким ступенем. У групі жінок із середнім та важким ступенем проявів блювання вагітних середній показник вмісту ІЛ-10 у сироватці крові становив 9,08 нг/л (95 % СІ 2,40–15,8), P25–P75 перебував у діапазоні 6,0–12,1 нг/л, медіана вмісту ІЛ-6 – 8,60 нг/л (95 % СІ 6,30–10,7), P25–P75 – 7,10–9,60 нг/л.

Рівень про- і протизапальних цитокінів у вагітних із блюванням залежить від ступеня важкості перебігу. Так, у групі вагітних із легким перебігом спостерігали найменші середні показники ІЛ-6 і найвищий рівень ІЛ-10 у сироватці крові. У жінок із середнім ступенем спостерігали вірогідне зниження вмісту ІЛ-10 на 7,3 % ($p=0,001$) та значне підвищення рівня ІЛ-6 на 5,5 % ($p=0,02$) порівняно з показниками в жінок І групи. Найчіткіший дисбаланс про- і протизапальних цитокінів зареєстрували у вагітних із III групи (важкий ступінь). У цій групі жінок спостерігали вірогідне зменшення вмісту ІЛ-10 на 22,0 % ($p=0,02$) та значне підвищення рівня ІЛ-6 на 14,8 % ($p=0,03$) порівняно з показниками жінок II групи.

Результати кореляційного аналізу показали: між ступенем важкості перебігу блювання вагітних та вмістом ІЛ-10 виникають тісні прямі кореляції, а з рівнем ІЛ-6 – обернені зв'язки. Дані, що одержали, свідчать: перебіг блювання асоціюється з індукцією запалення.

Під час дослідження встановили, що блювання у вагітних супроводжується індукцією імунізапальних реакцій.

Висновки:

1. Прояви блювання вагітних асоціюються з індукцією запалення.
2. Між ступенем важкості перебігу блювання вірогідне зменшення вмісту ІЛ-10 та вірогідне збільшення рівня ІЛ-6 порівняно з показниками в жінок із легким та середнім ступенем важкості.

Перспективи подальших досліджень. Дані, що отримали, переконливо показали: порушення імунізапального статусу є важливою ланкою патогенезу блювання вагітних і його корекція є перспективним напрямом терапії цього патологічного стану.

References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet. Gynaecol.* 2018; 131(1):23-54.
2. Gaydukov SN. *Ocherki akusherskoy patologii.* Saint Petersburg: SPbSPMU; 2018. P.370. [in Russian].
3. Ventskovskii BM, Zaporozhan VN, Senchuk AY, Skachko BG. *Gestozy: rukovodstvo dlya vrachey.* Moscow: IAE; 2019. P.310. [in Russian].
4. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health.* 2016; 2:69-87. DOI: <https://10.2147/ijwh.s6794>
5. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 40(2):124-31. DOI: <https://10.1016/j.gtc.2016.03.009>
6. Linseth G, Vari P. Nausea and vomiting in late pregnancy. *Health Care Women Int.* 2017; 26(5):53-65. DOI: <https://10.1080/07399330590933926>

7. Recurrence Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PMJ. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *Midwifery Womens Health.* 2017; 56(2):32-41. DOI: <https://10.1111/j.1542-2011.2010.00019.x>
8. Gusev EY, Chereshev VA, Yurchenko LN. Sistemnoevospalenie pozitsiiteoriitipovogopatologicheskogoprotsessa. Tsitokiny i vospalenie. *ScienceRise.Medical Science.* 2017; 5(13):10-4. [in Russian].
9. Balen E, Herrera J, Miranda C, Tarifa A, Zazpe C, Lera JM. The role of laparoscopy in emergency abdominal surgery. *AnSistSanitNavar.* 2005; 5(28):81-92. DOI: <https://10.1186/1749-7922-4-3>
10. Chachkhiani I, Gurlich R, Maruna P, Frasko R, Lindner J. The postoperative stress response and its reflection in cytokine network and leptin plasma levels. *Physiol Res.* 2015; 2(54):279-85. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aep037>
11. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 2015; 2(26):273-87. DOI: <https://10.1177/0885066610384188>

UDC 612.015.6+618.2+612.63.021

CHANGES IN IMMUNOLOGY STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH EARLY GESTOSES

H.S. Hvozdetzka

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
I.D. Lanovyi Department of Obstetrics and Gynaecology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-3282-4656,
e-mail: GvozdetzkaG_0310@ukr.net*

Abstract. One of the frequent complications of early terms of pregnancy is vomiting in pregnant women, which causes have not been studied sufficiently. The signs of early gestosis usually appear from the 4-9th week of pregnancy and decrease up to the 16th week. At the moment, there is no tendency for early gestoses to decrease their frequency. In the last years, huge significance for early gestosis lies in the disordered immune system in a pregnant woman. On the 4-5th week of pregnancy, the mother's body gets antigens from the fetus that contributes to early gestosis.

Aim of the research. Study features of immune-mediated inflammatory disorders during the early gestoses of different severity degrees.

Materials and methods. We examined 120 females. The control group consisted of 30 women with the physiologic course of pregnancy. The main group had 90 pregnant females with present early gestoses of different severity degrees: the 1st one had 30 pregnant patients with present vomiting of a mild degree, the 2nd one – 30 females with early gestoses of moderate degree, the 3rd one – 30 women with early gestoses with the severe course. Inclusion criteria to the main group were considered the age of the patients from 18 to 40 years, present vomiting, present intrauterine singleton pregnancy, patient's consent to the research, pregnancy term of 4-12 weeks. Exclusion

criteria were gastrointestinal and hepatic diseases of different etiology in anamnesis, the patients younger than 18 years old and older than 40 years old, present oncologic diseases, ectopic pregnancy, patients with surgical intervention on the pelvic organs in anamnesis, pregnant women with IVF, present multiple pregnancy, present neuropsychiatric pathology, absent patient's consent to the research, pregnancy term more than 12 weeks. In blood serum, the examinees had tested cytokine level, which regulated immune-mediated inflammatory response (IL-10, IL-6) on the STAT FAX 303/PLUS Microstrip Reader in the private certified laboratory PrimaMED (Ivano-Frankivsk).

Results of the research. We tested levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factors in blood serum in pregnant women with present early gestosis dependently on severity degree. Pregnant females with vomiting of several degrees have distorted humoral immune responses. This is seen provably by misbalanced pro- and anti-inflammatory cytokine levels in blood serum. The pro- and anti-inflammatory cytokine levels in pregnant patients with early gestoses depend on the severity of early gestoses. In the group of pregnant women with the mild course, we observed the lowest

average values of IL-6 and the highest IL-10 level in blood serum. The females with moderate degree presented a probable decrease of IL-10 levels in 7.3 % and a significant increase of IL-6 levels in 5.5 % compared to the indices in females of the 1st group. The clearest misbalance in pro- and anti-inflammatory cytokines was registered in pregnant women of the 3rd group (severe degree). The women from this group presented a probable decrease of IL-10 level in 22.0% and a significant increase of IL-6 level in 14.8% compared to the indices in females from the 2nd group.

Conclusions:

1. The signs of early gestosis are associated with induction of inflammation.

2. There are close direct correlations between severity degrees of early gestosis and IL-10 levels and inverse correlations with IL-6 levels. In females with signs of severe early gestosis in blood serum, we recorded a probable decrease of IL-10 levels and a probable increase of IL-6 levels compared to the values in females with mild and moderate early gestosis.

Keywords: early gestosis, interleukin, cytokines, vomiting in pregnant females.

Стаття надійшла в редакцію 15.01.2022 р.
Стаття прийнята до друку 18.02.2022 р.