

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-3-58-62

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22⁺⁰–36⁺⁶ НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ

ЕЛИЗАРОВА Н.Н.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, ПОЛЕНКО Е.Г.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия²ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Институт экологии человека СО РАН, Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

ANTIBODIES TO ESTRADIOL, PROGESTERONE, AND BENZO[A]PYRENE DETERMINE RISK OF PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AT 22⁺⁰–36⁺⁶ WEEKS

NATALIA N. ELIZAROVA¹, NATALIA V. ARTYMUК¹, ELENA G. POLENOK²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Institute of Human Ecology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065), Russian Federation

Резюме

Цель. Провести анализ антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ), бензо[а]пирену (БП) и их соотношений у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель как факторов прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в недоношенном сроке.

Материалы и методы. Проведено проспективное, сравнительное, аналитическое исследование сыворотки крови на наличие АТ Ig классов А и G к ЭС, ПГ и БП у 149 беременных женщин. I группу составили 68 женщин с ПРПО в сроке 22⁺⁰–36⁺⁶ недель, II группу – 81 женщина без ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель.

Результаты. У женщин с ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель регистрируется повышенный уровень АТ к ЭС, соотношений АТ IgA–БП/IgA–ПГ, IgA–ЭС/IgA–ПГ и IgG–БП/IgG–ПГ.

Заключение. Определение вышеперечисленных иммунологических показателей, вероятно, может позволить прогнозировать такое осложнение недоношенной беременности, как ПРПО, и будет способствовать выделению женщин группы высокого риска.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО); преждевременные роды (ПР); антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон.

English ►

Abstract

Aim. To determine the role of antibodies to estradiol (anti-Es), progesterone (anti-Pg), and benzo[a]pyrene (anti-Bp) in premature rupture of membranes (PROM).

Materials and Methods. We recruited 68 women with PROM at 22⁺⁰–36⁺⁶ weeks and 81 women with a healthy pregnancy, with the further collection of venous blood at 22⁺⁰–36⁺⁶ weeks following measurement of anti-Es, anti-Pg, and anti-Bp IgA and IgG using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. We detected the elevated levels of anti-Es, anti-Pg, and anti-Bp as well as increased IgA Bp/Pg, IgA Es/Pg, and IgG Bp/Pg ratios in women with PROM in 22⁺⁰–36⁺⁶ weeks compared to those without.

Conclusions. Measurement of antibodies to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene may be useful to predict PROM.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm labor, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone.

Введение

С 2012 года после выхода приказа Минздрава России №1687н о регистрации новорожденных, рожденных от 500 граммов и сроком гестации с 22-х недель, проблема преждевременных родов (ПР) является лидирующей в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Изучение факторов риска досрочного завершения беременности является одним из приоритетных направлений в клиническом акушерстве, более того, по данным литературы, большинство из них являются управляемыми [2,3]. ПРПО (преждевременный разрыв плодных оболочек) является причиной инициации родовой деятельности в 8-92% случаев в зависимости от срока беременности [4,5]. Стероидные гормоны играют важную роль в процессах гестации [6,7]. Превышение физиологических уровней гормонов выше критического порога может привести к стимуляции соответствующих аутоиммунных реакций и нарушению нормального развития и функционирования системы мать – плацента – плод в течение всего периода гестации [8]. Помимо аутоиммунных антигенов существуют вещества, которые способны вызывать дисбаланс в секреции половых стероидов. Благодаря наличию гормоноподобных свойств их относят к группе «гормоноподобных ксенобиотиков» (ГПК). Одним из наиболее изученных представителей ГПК является бензо[а]пирен, являющийся мощным трансплацентарным канцерогеном и образующийся в результате антропогенных процессов горения (табачный дым; сжигание древесины, угля или других биомасс, автомобильный транспорт, асфальт, каменноугольные смолы) [9,10].

Причиной репродуктивных осложнений могут быть иммунологические как алло- так и аутоиммунные реакции, что также вероятно может являться одной из причин ПРПО при недоношенной беременности. Изучение факторов и механизмов, ответственных за эти изменения, – актуальная проблема репродуктивной иммунологии, и важнейшим направлением исследований в рамках данного вопроса является анализ роли репродуктивных гормонов и антител в патогенезе ПРПО в недоношенном сроке [11].

Цель исследования

Провести анализ антител (АТ) Ig классов А и G к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ), бензо[а]пирену (БП) и их соотношений у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек

(ПРПО) в 22+0–36+6 недель как факторов прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в недоношенном сроке.

Материалы и методы

На базе Кемеровского областного клинического перинатального центра имени проф. Л.А. Решетовой с 2015 по 2016 гг. проведено когортное, проспективное, сравнительное, аналитическое исследование на наличие антител (АТ) Ig классов А и G к ЭС, ПГ и БП у 149 беременных женщин. Все женщины были разделены на две группы: I группу составили 68 женщин с ПРПО в сроке 22⁺⁰–36⁺⁶ недель, II группу – 81 женщина без ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель. Критерии включения в I группу: ПРПО в сроки 22⁺⁰–36⁺⁶ недель беременности; добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: доношенная беременность (37 недель и более), отсутствие ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель; беременность, наступившая после ЭКО, ИКСИ или в результате стимуляции овуляции; привычное невынашивание беременности в анамнезе; наличие системных аутоиммунных заболеваний; отказ от участия в исследовании. Критерии включения во II группу: срок беременности на момент забора крови 22⁺⁰–36⁺⁶ недель; отсутствие ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель; своевременное излитие околоплодных вод в настоящих родах. Критерии исключения из II группы: срок беременности на момент забора крови 37 недель и более; беременность, наступившая после ЭКО, ИКСИ или стимуляция овуляции; ПРПО в сроке 22⁺⁰–36⁺⁶ недель; привычное невынашивание беременности в анамнезе; наличие системных аутоиммунных заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Забор крови в обеих группах проводился в сроки – 22⁺⁰–36⁺⁶ недель. Проспективно оценивались срок родов, факт ПРПО, если женщины не отвечали критериям включения, они были исключены из исследования.

Средний возраст исследуемых женщин составлял 30,9±4,6 лет. Средний срок беременности на момент забора крови составлял 30,74±3,5 недель.

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в

Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. с обязательным информированным согласием исследуемых.

Определение IgA и IgG АТ к ЭС, ПГ и БП проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии, к. фарм.н. Е.Г. Поленок).

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ Statistica v.6.0 (лицензионное соглашение AXXR009E747530FAN25). Харак-

тер распределения данных оценивали с помощью W критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, имеющим ненормальное распределение, использовался критерий Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки различий относительных величин использовали критерий хи-квадрат (χ^2) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены значения АТ Ig A и Ig G к ЭС, ПГ, БП и их соотношений у женщин I и II групп.

Таблица 1.

Медианы уровней АТ-ЭС, -ПГ и -БП и их соотношений (БП/ЭС, БП/ПГ, ЭС/ПГ) у женщин I и II групп

Table 1.

Median levels of antibodies to estradiol (Es), progesterone (Pg), and benzo[a]pyrene (Bp) with their ratios (Bp/Es, Bp/Pg, Es/Pg) in women either with or without PROM.

Показатели Values	I группа (n = 68) Women with PROM (n = 68)	II группа (n = 81) Women without PROM (n = 81)	p
	Me Median	Me Median	
IgA ЭС, УЕ IgA to Es, units	5,6	4	0,002*
IgA ПГ, УЕ IgA to Pg, units	2,9	3,1	0,766
IgA БП, УЕ IgA to Bp, units	4,4	3,8	0,188
IgA БП/ЭС IgA Bp/Es	0,8	0,9	0,241
IgA БП/ПГ IgA Bp/Pg	1,4	1,1	0,040*
IgA ЭС/ПГ IgA Es/Pg	1,7	1,3	< 0,001**
IgG ЭС, УЕ IgG to Es, units	8,6	9,8	0,511
IgG ПГ, УЕ IgG to Pg, units	5,6	5,3	0,986
IgG БП, УЕ IgG to Bp, units	7,9	7,3	0,219
IgG БП/ЭС IgG Bp/Es	0,9	0,8	0,389
IgG БП/ПГ IgG Bp/Pg	1,6	1,3	0,018*
IgG ЭС/ПГ IgG Es/Pg	1,6	1,4	0,052

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Исходя из полученных данных видно, что уровень АТ IgA к ЭС статистически значимо выше у женщин I группы по сравнению с женщинами из II группы ($p < 0,002$).

Медиана соотношений АТ Ig A–БП/ПГ ($p < 0,040$), Ig A–ЭС/ПГ ($p < 0,001$) была статистически значимо выше у женщин I группы в отличие от II.

Количество антител Ig G к ЭС у женщин I группы было ниже, чем у женщин II группы, однако статистически значимых различий не выявлено ($p=0,511$). Уровень антител Ig класса G к ПГ в группах достоверно не различался ($p=0,986$). Относительно уровня Ig G к БП у женщин обеих значимых отличий между группами также не выявлено ($pI-II=0,219$). При расчете соотношений AT Ig класса G установлено, что соотношение IgG БП/ПГ ($pI-II=0,018$) было достоверно выше у женщин I группы в отличие от II. Значение медианы соотношений IgG БП/ЭС в I и в II группах было практически одинаковым ($pI-II=0,389$). Медиана соотношений IgG ЭС/ПГ была выше у женщин I группы (1,6) по сравнению со II (1,4), однако статистически достоверной разницы между группами не выявлено ($pI-II=0,052$).

Обсуждение

По данным настоящего исследования, образование AT IgA к ЭС у женщин с ПРПО в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель было выше, чем у женщин без ПРПО. В отношении AT к ПГ и БП статистически значимых отличий не выявлено.

В исследовании Менжинской И.В. и соавт. (2012) наличие AT к ЭС наблюдалось чаще у женщин с неэффективными циклами ЭКО, а AT к ПГ встречались чаще у женщин с привычным невынашиванием и гипоплазией эндометрия, что также подтверждается исследованием Гладковой К.А. (2013) [11,12].

Itsekson A.M. с соавторами [13] считают, что повышенная чувствительность к ПГ может быть частью иммунного ответа на гиперчувствительность к ЭС.

В исследовании Аносовой Т.П. и соавторов установлено, что AT IgG-ПГ и IgM-ЭС имеют высокую прогностическую значимость в оценке шансов возникновения рака молочной железы и могут использоваться в качестве биомаркеров данного заболевания [14].

В настоящем исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек выявлено характерное увеличение соотношений антител IgA-БП/IgA-ПГ, IgA-ЭС/IgA-ПГ и IgG-БП/IgG-ПГ.

Красильникова К.С. с соавторами доказали, что у женщин с определенным генотипом и высоким значением соотношений уровней AT IgA-БП/IgA-ПГ возрастают риски возникновения патологии плода в 4 раза [9].

У зарубежных авторов имеются данные о патологической сенсибилизации к стероидным гормонам и синдрому резистентных яичников, предменструальному синдрому, аутоиммунному дерматиту и рвоте беременных [14].

Заключение

У женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22⁺⁰–36⁺⁶ недель регистрируется повышенный уровень антител к эстрадиолу, соотношение антител IgA-бензо[а]пирен/IgA-прогестерон, IgA-эстрадиол/IgA-прогестерон и IgG-бензо[а]пирен/IgG-прогестерон. Определение антител и их соотношений к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену, вероятно, также может быть использовано в качестве прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в недоношенном сроке.

Литература / References:

1. Bohlîtea RE, Munteanu O, Turcan N, Baros A, Bodean O, Voicu D et al. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth. *J Med Life*. 2016; 9 (4): 342-347.
2. Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of Cervical Cerclage and Vaginal Progesterone in the Treatment of Cervical Incompetence with/without Preterm Birth History. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129 (22): 2670-2675.
3. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Front Public Health*. 2017; 5(66).
4. Nikolaeva MG, Serdyuk GV. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a risk factor of preterm premature rupture of membranes during the 22-36 weeks of gestation. *Contemporary Medicine: Topical Issues*. 2013; (22): 18-28. Russian (Николаева М.Г., Сердюк Г.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22-36 недель // Современная медицина: актуальные вопросы. 2013. № 22. С. 18-28).
5. Artymuk NV, Elizarova NN. Risk factors of premature rupture of membranes in women with preterm birth in the Kemerovo Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016; 1(2): 6-11. Russian (Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 6-11).
6. Nagornaya VF. Endogenous progesterone and progestins in physiological pregnancy, prevention and treatment of its complications. *Women's Health*. 2014; (1): 103-109. Russian (Нагорная В.Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, профилактики и лечении ее осложнений // Здоровье женщины. 2014. №1. С. 103-109.)
7. Sotnikova LS. Preventing reproductive loss: Opinion of Clinical

- Pharmacologist // Doctor.Ru. 2014; (12): 43-44. Russian (Сотникова Л.С. Профилактика репродуктивных потерь: взгляд клинического фармаколога // Доктор.Ру. 2014. №12. С. 43-44.)
8. Kramer MS, Lydon J, Goulet L, Kahn S, Dahhou M, Platt RW et al. Maternal stress/distress, hormonal pathways and spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013; 27 (3): 237-246.
 9. Krasilnikova KS, Polenok EG, Anosova TP, Anosov MP, Gordeeva LA, Glushkova OA, et al. The association of immune response to xenoand endobiotiks and theirs biotransformation enzyme gene polymorphism with congenital malformations of the fetus. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012; 3-2 (85): 96-99. Russian (Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Гордеева Л.А., Глушкова О.А. и др. Ассоциация иммунного ответа на ксено- и эндобиотики и полиморфизма генов ферментов их биотрансформации с возникновением врожденных пороков развития плода // *Acta Biomedica Scientifica.* 2012. № 3-2 (85). С. 96-99).
 10. Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Grishkevich EV. Limited meanings of antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene as a risk factor for premature rupture of membranes in women with preterm pregnancy. *Mother and Newborn in Kuzbass.* 2016; (4): 23-27. Russian (Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2016. № 4. С. 23-27).
 11. Menzhinskaya IV, Beznoshchenko OS, Saroyan TT, Korneyeva IE, Vanko LV, Sukhikh GT. Antibodies to reproductive hormones of the as a possible risk factor for poor outcome of in vitro fertilization cycles. *Obstetrics and Gynecology.* 2012; (2): 42-45. Russian (Менжинская И.В., Безнощенко О.С., Сароян Т.Т., Корнеева И.Е., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Антитела к гормонам репродуктивной системы как возможный фактор риска неблагоприятного исхода в циклах экстракорпорального оплодотворения // *Акушерство и гинекология.* 2012. №2. С. 42-45).
 12. Gladkova KA. The role of sensitization to progesterone in habitual miscarriage. *AG-info.* 2013; (2): 7-11. Russian (Гладкова К.А. Роль сенсibilизации к прогестерону при привычном невынашивании беременности // *АГ-инфо.* 2013. №2. С. 7-11.)
 13. Itsekson AM, Soriano D, Zolti M, Seidman DS, Carp NJ. Intradermal sex hormone desensitization for relief of premenstrual symptoms may improve the obstetric outcome of women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (2): 169-172.
 14. Polenok E, Anosov M, Krasilnikova K, Kostyanko M, Verzhbitskaya N, Gurov E, et al. Estimation of antibodies levels to xenoand endobiotics at the patients with breast cancer. *Proceedings of the Samara Research Center of the Russian Academy of Sciences.* 2012; 14 (5-2): 440-443. Russian (Поленок Е.Г., Аносов М.П., Красильникова К.С., Костянок М.В., Вержбицкая Н.Е., Гуров Е.А. и др. Антитела к ксено- и эндобиотикам у больных раком молочной железы // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2012. Т.14, №5-2. С. 440-443.)

Сведения об авторах

Елизарова Наталья Николаевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, написание статьи.

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Институт экологии человека СО РАН, Кемерово, Россия

Вклад в статью: проведение исследования иммунологических особенностей у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в недоношенном сроке.

Корреспонденцию адресовать:

Артымук Наталья Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
E-mail: roddom_kokb@mail.ru

Authors

Dr. Natalia N. Elizarova, MD, PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology #2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; analyzed the results; wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology #2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Elena G. Polenok, PhD, Head of the Laboratory for Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the enzyme-linked immunosorbent assay.

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Corresponding author:

Prof. Natalia V. Artymuk,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: roddom_kokb@mail.ru.

Статья поступила: 28.06.17г.

Принята в печать: 30.08.17г.