

Диаграмма 3.

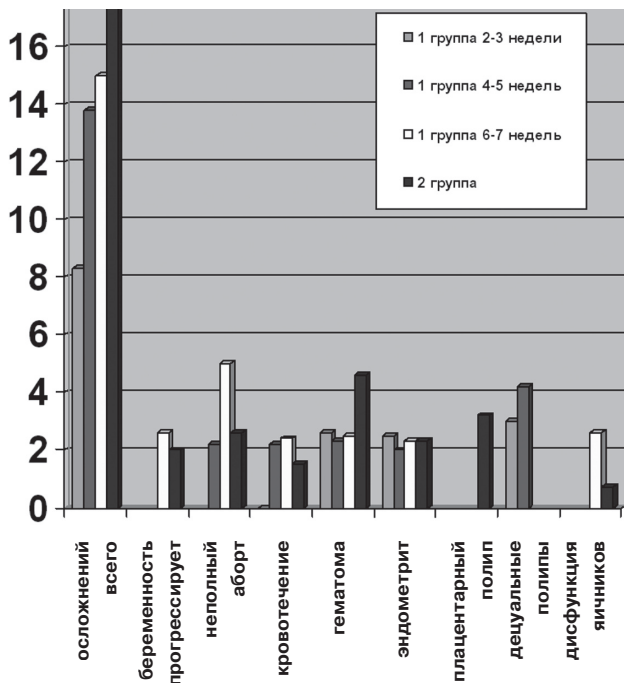


Таблица 4. Характер и частота осложнений, возникающих при прерывании беременности фармакологическим методом в зависимости от срока беременности.

Характер осложнений	1 подгруппа		2 подгруппа		3 подгруппа	
Срок беременности	2-3 недели		4-5 недель		6-7 недель	
	n=36	%	n=44	%	n=40	%
Осложнений всего	3	8,3	6	13,6	6	15
Беременность прогрессирует	-	-	-	-	1	2,5
Неполный аборт	-	-	1	2,3	2	5
Кровотечение	-	-	1	2,3	1	2,5
Гематома	1	2,7	1	2,3	1	2,5
Признаки начинающегося эндометрита	1	2,7	1	2,3	1	2,5
Децидуальные полипы	1	2,7	2	4,5	-	-
Дисфункция яичников	-	-	-	-	1	2,5

У перво- и повторнбеременных женщин, прервавших беременность фармакологическим методом, % осложнений значимо не отличался, тогда как у первобеременных женщин 2 группы осложнения аборта, такие, как неполный аборт, гематометра, плацентарный полип, прогрессирующая беременность встреча-

лись практически в 3 раза чаще, чем у повторнбеременных этой группы. Частота осложнений среди первобеременных женщин, прервавших беременность методом вакуум-аспирации, выросла, вероятно, за счет юных первобеременных — девочек-школьниц. Начинающиеся признаки эндометрита были зарегистрированы в 2,75 раза, чаще среди повторнбеременных женщин этой группы.

При сравнительном анализе числа и характера осложнений у первобеременных женщин, воспользовавшихся разными методами прерывания беременности, было выявлено, что прогрессирование беременности в 1,5 раза, неполный аборт в 2 раза, гематометра в 1,9 раза, чаще наблюдались у первобеременных 2 группы. Однако, у первобеременных, которые провели медикаментозный аборт, признаки начинающегося эндометрита развивались в 1,8 раза чаще, чем у первобеременных, прервавших беременность методом вакуум-аспирации (2,2 и 1,2 % соответственно). Гематометра у первобеременных 1 группы в 3 раза чаще диагностировалась, чем у повторнбеременных этой группы, что, вероятно, обусловлено особенностью сокращения внутреннего маточного зева у юных первобеременных (таблица 5).

Таблица 5. Частота послеабортных осложнений, встречающихся при прерывании беременности методом вакуум-аспирации и медикаментозным методом у первобеременных и повторнбеременных женщин.

Характер осложнений	1 группа				2 группа			
	I		II		I		II	
	n=46	%	n=74	%	n=85	%	n=151	%
Осложнений всего	6	13	10	13,5	23	27,1	19	12,6
Беременность прогрессирует	1	2,2	-	-	3	3,5	2	1,3
Неполный аборт	1	2,2	2	2,7	4	4,7	2	1,3
Кровотечение	1	2,2	1	1,4	-	-	3	2
Гематометра	2	4,3	1	1,4	7	8,2	4	2,6
Признаки начинающегося эндометрита	1	2,2	2	2,7	1	1,2	5	3,3
Плацентарные полипы	-	-	-	-	5	5,9	3	2
Децидуальные полипы	-	-	3	4,1	-	-	-	-
Дисфункция яичников	-	-	1	1,4	3	3,5	-	-

Таким образом, в результате обследования установлено, что осложнения аборта развивались у женщин всех групп и зависели как от анамнеза, срока прерывания беременности, так и от поведения пациенток после аборта (выполнения рекомендаций и врачебных назначений). Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что медикаментозный аборт является наиболее эффективным и безопасным методом прерывания беременности как у повторнбеременных, так и у юных первобеременных. Так как частота осложнений при проведении фармакологического аборта возрастает с увеличением срока беременности, то оптимальным являются более ранние сроки, 2-3 недели, 4-5 недель беременности. Медикаментозный аборт целесообразно использовать в качестве альтернативного метода прерывания беременности.

Аутоиммунные нарушения у женщин с отягощённым акушерским анамнезом как фактор риска неблагоприятных исходов беременности

Р. С. ЗАМАЛЕЕВА, М. А. НЮХНИН, А. Б. ПОЛЕТАЕВ
Кафедра акушерства и гинекологии 1 Казанской государственной медицинской академии

В настоящее время актуальность проблемы репродуктивного здоровья женщин не вызывает сомнения. (В. И. Кулаков,

О. Г. Фролова, 1998, Л. И. Мальцева, 2006). В современных условиях на фоне резкого падения рождаемости, повышения смерт-

ности и снижения индекса здоровья населения особенно ярко проявляется недостаточная эффективность функционирования прежней системы оказания медицинской помощи женщинам фертильного возраста и беременным. Одним из важнейших факторов, определяющих здоровье человека на всем протяжении его жизни, является благоприятное течение антенатального периода его развития. Отсюда понятно, почему проблема обеспечения физиологического течения и благоприятного исхода родов у женщин в целом и, в частности, у женщин с отягощённым акушерским анамнезом занимает лидирующее место в практическом акушерстве.

С точки зрения иммунологии репродукции большой интерес представляют изменения со стороны естественных регуляторных аутоантител, ответственных за процессы эмбриогенеза (А. Б. Полетаев, Л. Г. Кузьменко, 2006).

Свой выбор мы остановили на естественных аутоантителах, принимая во внимание следующие соображения:

- Молекулы антител являются специфическими молекулами иммунокомпетентных клеток (экспрессируются исключительно В-лимфоцитами).
- Антитела класса IgG являются стабильными молекулами, полупериод жизни которых в сыворотке крови составляет около 3 недель. Это позволяет избежать множества артефактов и ложных заключений, практически неизбежных при работе с высоколабильными молекулами.
- Многочисленные литературные данные подтверждают наличие корреляций между изменениями в содержании отдельных видов антител и нарушениями репродуктивных функций (Мерзлякова, Добротина, 2002, Замалева, 1999).

Опыт работы многих исследователей (Cohen IR, 2000, Полетаев, 2002, Замалева, 1999) свидетельствует о необходимости работать не с единичными антигенами, а с панелями антигенов. Лишь в этом случае имеется возможность правильно оценить характер искажений, происходящих в общеорганизменной сети естественных ауто-АТ. Отметим, что искажения нормальной структуры Иммунолулуса (совокупность естественных ауто-АТ разной специфичности, присущих организму, формирующий динамичный образ особенностей молекулярного состава нашего тела) подразумевают не только патологическое повышение, но и патологическое снижение продукции тех или иных ауто-АТ, а также нарушения физиологических пропорций их соотношений в сыворотке крови (А. Б. Полетаев, 2002).

Целью нашего исследования явилось определение прогностической значимости нарушений сывороточного содержания некоторых регуляторных аутоантител у женщин с отягощённым акушерским анамнезом для оценки риска развития осложнений беременности.

Для определения прогностической значимости нарушений сывороточного содержания некоторых регуляторных аутоантител у 380 женщин с отягощённым акушерским анамнезом (**основная группа**) был проведён комплексный анализ сывороточного содержания регуляторных аутоантител класса IgG, связывающихся

уровнем регуляторных аутоантител составили **контрольную группу** (рис. 1).

Для объективного сравнения эффективности метода ЭЛИ-П-Комплекс была проведена оценка идентичности представленных групп. Сравнение по возрасту, паритету, наличию экстрагениальной и акушерской патологии не выявило достоверной разницы между представленными группами.

Данные о частотном распределении форм ОАА в основной группе представлены на рисунке 2.

Для женщин фертильного возраста с отягощённым акушерским анамнезом (привычное невынашивание беременности, остановки развития эмбриона и плода, преждевременные роды, антенатальная гибель плода, аборт) характерны нарушения иммунорегуляции, проявляющиеся в аномалиях продукции эмбриотропных регуляторных аутоантител (встречаются в 92,6% случаев).

Обнаружено, что для женщин, имеющих в анамнезе более четырех самопроизвольных выкидышей, характерен высокий уровень сывороточного содержания всех исследованных ауто-АТ (в разной степени) ($p < 0,05$). Это отражает избыточную поликлональную (генерализованную) активацию иммунной системы, что, согласно литературным данным (Гениевская М. Г., Макацария А. Д., 2000), является весьма неблагоприятным прогностическим признаком в плане нормального течения гестационного процесса. Следует учитывать, что, как правило, большую часть таких пациенток ранее достаточно хорошо обследовали и откорректировали основную часть возможных причин. Соответственно, стойкая избыточная иммуноактивация, наблюдаемая в таких случаях, предположительно может быть обусловлена наличием патологического аутоиммунного процесса (или продромы аутоиммунного заболевания), либо указывать на генную патологию, обуславливающую аномальную активацию иммунной системы. Также у женщин с самопроизвольным выкидышем в анамнезе можно отметить выраженные корреляции между числом самопроизвольных выкидышей и уровнем антител к ДНК (средние значения достигают уровней 60-70 у.е.) ($p < 0,05$). Это наблюдение также косвенно подтверждает наличие стойкого аутоиммунного процесса (известно, что повышенная продукция антител к ДНК является характерным признаком различных системных аутоиммунных заболеваний и синдромов (Ястребова, Ванеева, 1987 г.). Интересно отметить, почти у всех женщин, страдающих привычным невынашиванием (независимо от количества выкидышей), наблюдается стабильно высокий уровень аутоантител к S100 (40-60 у.е.) ($p < 0,05$). Возможное объяснение этого — функциональная связь белков группы S100 с регуляцией p53-зависимого апоптоза. Понятно, что иммунообусловленные нарушения нормальной регуляции апоптотических процессов должны вести к разной степени выраженности нарушениям эмбриогенеза/фетогенеза и сопровождаться повышением частоты остановок внутриутробного развития и выкидышами.

При исследовании женщин с наличием искусственных абортов в анамнезе также было выявлено ряд интересных закономерностей. Если у женщины проводилось 3 и более абортов, это сопровождалось возрастанием сывороточного содержания аутоантител к Fc-фрагменту, к ДНК, к β 2-гликопротеину и соответствующих антиидиотипических антител. При этом динамика нарастания уровней этих видов аутоантител практически идентична ($p < 0,05$). По всей вероятности, эти наблюдения служат еще одним косвенным свидетельством того, что, несмотря на кажущуюся безопасность, процедура аборта практически всегда сопровождается долговременными функциональными перестройками в организме женщины, включая аномалии активности многих клонов лимфоцитов и стойкие изменения в продукции, по крайней мере, некоторых видов эмбриотропных аутоантител.

При анализе 74 случаев повторных неразвивающихся беременностей в анамнезе удалось выявить некоторые закономерности. Обращает внимание стабильно высокие уровни аутоантител к S100 (30-60 у.е.). Возможное значение этого рассмотрено выше ($p < 0,05$). Отмечается резкий подъём аутоантител к MP65, коллагену и Fc-фрагменту иммуноглобулинов (до 40-65 у.е.) у женщин с тремя случаями неразвивающейся беременности в анамнезе ($p < 0,05$). Вероятно, эти феномены могут отражать иммунообус-

Рис. 1. Распределение пациенток по группам



двуспиральной ДНК, Fc фрагментами иммуноглобулинов (ревматоидный фактор), коллагеном, ХГЧ, белком MP-65, белком S100, β 2-гликопротеином I и аутоантителами к β 2-гликопротеину I. Были определены взаимосвязи между уровнем исследуемых регуляторных аутоантител в крови и данными анамнеза. 30 женщин, не имевшие акушерских осложнений в анамнезе, с нормальным

Рис. 2. Частотное распределение форм ОАА в основной группе.



ловленные нарушения со стороны межклеточного соединительного-тканного матрикса (коллаген — главный белковый компонент соединительной ткани) и нарушений процессов упорядоченной межклеточной адгезии в ходе развития плода. В регуляции этих процессов важную роль отводят белку МР-65 (Полетаев, Морозов, Ковалев, 2002). Отмечается нарастание уровня аутоантител к ДНК в зависимости от числа неразвившихся беременностей в анамнезе с 20 до 73 у.е ($p < 0,05$). Замечено быстрое нарастание ауто-АТ к фосфолипидсвязывающему β 2-гликопротеину плазмы крови (до 70 у.е), особенно после третьей неудачи, и планомерное медленное нарастание антиидиотипических антител, взаимодействующих с антителами к β 2-гликопротеину (16-24-39-49 у.е) ($p < 0,05$). Следует отметить, что такого рода изменения характерны для антифосфолипидного синдрома (Y. Sherer, 2004), являющегося одной из наиболее распространенных причин невынашивания и остановки внутриутробного развития (Сидельникова В.М., 1999).

В 7,4% случаев у женщин с отягощенным акушерским анамнезом не выявилось иммунологических нарушений. Предположительно в этих случаях, наименее поддающихся медикаментозному лечению (именно у таких женщин отмечается наибольшее число повторных выкидышей), в основе нарушений нормального течения гестационного процесса лежат генетические дефекты (аберрации).

Во всяком случае, в научной литературе имеются указания на то, что частота «репродуктивных неудач» приблизительно в 6-10% случаев бывает обусловлена генными или хромосомными дефектами, тогда как не менее 90% подобных ситуаций обуславливается нарушениями иммунорегуляторных механизмов

(А. Б. Полетаев, С. Г. Морозов, И. Е. Ковалев, 2002). Наши расчетные данные вполне соответствуют этим представлениям.

Таким образом, выполненный в нашей работе анализ некоторых клинико-иммунологических корреляций у женщин с отягощенным акушерским анамнезом позволил получить принципиально новую информацию, важную для понимания роли иммунной системы в обеспечении нормального гестационного процесса.

Выводы:

Для женщин фертильного возраста с осложненным акушерским анамнезом (привычное невынашивание беременности, остановки развития эмбриона и плода, мертворождения) характерны нарушения иммунорегуляции, проявляющиеся в аномалиях продукции эмбриотропных регуляторных аутоантител (встречаются в 92,6% случаев).

В 7,4% случаев у женщин с осложненным акушерским анамнезом не выявляется иммунологических нарушений. Предположительно в этих случаях наименее поддающихся медикаментозному лечению (именно у таких женщин отмечается наибольшее число повторных выкидышей) в основе нарушений нормального течения гестационного процесса лежат генетические дефекты.

Изменения в сывороточном содержании эмбриотропных регуляторных аутоантител имеют прямое отношение к патогенезу нарушений гестационного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Замалева Р.С. Нарушения развития плода у беременных с экстрагестационными заболеваниями, их профилактика и лечение // Дис. на соискание ученой степени док. мед. наук. Казань, 1999. — 186 с.
2. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша // Акуш. и гин. 1996. № 4. С. 3-4
3. Мерзлякова А.А., Добротина А.Ф., Немов В.В., Ивашкина С.Г., Аутоантитела к нативной ДНК при синдроме задержки развития плода. Материалы IV форума «Мать и дитя». Москва. Издательство «МИК». — М., 2002. — 704 с. стр. 421
4. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. — Регуляторная метасистема. М., Медицина, 2002
5. Полетаев А.Б., Кузьменко Л.Г. — Иммуномолекулярная диагностика. М., 2006
6. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности // Цикл лекций. — М.: 1999. — С.37-41
7. Cohen IR. Discrimination and dialogue in the immune system. Semin Immunol 2000; 12:215-9.
8. Sherer Y., Shoenfeld Y. The Antiphospholipid Syndrome, 2004, 55

Нарушения гемостаза у беременных с гестозом и возможности фраксипарина для их коррекции

Л. И. МАЛЬЦЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии №1 Казанской государственной медицинской академии

Гестоз относится к наиболее сложным и нерешенным проблемам современного акушерства. Тяжелые формы гестоза являются ведущими причинами материнской и перинатальной смертности, отсюда профилактика развития тяжелых форм относится к наиболее важным задачам медицины.

Патология гемостаза является ключевым моментом патогенеза гестоза и напрямую связана с нарушением гемостатических свойств эндотелия. Снижение продукции NO, простациклина с одновременным повышением уровня эндотелина приводят к вазоконстрикции, адгезии и агрегации тромбоцитов. Увеличенная продукция сосудистого эндотелиального фактора повышает

сосудистую проницаемость, снижает барьерную функцию эндотелия, приводит к отеку, протеинурии.

Эндотелиопатия при гестозе сопровождается снижением активности важнейших естественных антикоагулянтов — А III, протеина С, протеина S и повышением экспрессии прокоагулянтных протеинов, включая тканевый фактор, фактор Виллебранда, β -тромбоглобулин и тканевой фибронектин.

Развитию эндотелиопатии во многом способствуют наследственные и приобретенные тромбофилии (АФЛ-синдром, гипергомоцистеинемия и др.), которые прежде всего снижают противотромботический потенциал эндотелия.