

БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПРОЦЕССЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПАЗИЕЙ

Евгения Геннадьевна КУДИНОВА¹, Андрей Павлович МОМОТ¹,
Ирина Алексеевна ТАРАНЕНКО¹, Илья Анатольевич КАРБЫШЕВ²

¹ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

² КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края
656038, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 75а

В статье представлены результаты изучения взаимосвязи бактериально-вирусных инфекций репродуктивного тракта с особенностями процессов гемокоагуляции у беременных с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии. На основании результатов исследования выдвигается гипотеза, согласно которой недостаточная иммунная защита при нарушении коллагенообразования в репродуктивных органах приводит к более высокой частоте бактериально-вирусного инфицирования генитального тракта беременных и опосредованно усугубляет гемокоагуляционные сдвиги во время вынашивания беременности у таких пациенток.

Ключевые слова: мезенхимальная дисплазия, беременные женщины, тромбофилия, бактериально-вирусная инфекция.

Распространение патогенных возбудителей в генитальном тракте у пациенток во время беременности зависит не только от выраженности иммунного ответа, характеризующегося увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов и интенсивности фагоцитарных реакций. В результате повреждения клеток и структурирования цитоплазмы [4, 8], приводящих к высвобождению большого количества фактора Виллебранда, тканевого фактора на проникновение микроорганизмов в репродуктивные органы, происходит усиление агрегации тромбоцитов, уменьшение эластичности эритроцитов и ускорение свертывания крови, а также угнетение системы фибринолиза. Таким образом, реализуется защитный механизм нарушения микроциркуляции при проникновении бактериально-вирусных возбудителей. Большое количество тканевого фактора поступает из эндотелия при возникновении тромбогенности сосудистой стенки. У пациенток с мезенхимальной дисплазией (МД) нередко дефекты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани в репродуктивных органах сочетаются с ангиопатиями и врожденными из-

менениями в системе гемостаза, характеризующимися не только геморрагическими проявлениями, но и тромботическими сдвигами [9, 10], что может проявиться плацентарными нарушениями и гипоксией плода. Лечение бактериально-вирусных инфекций (БВИ) даже с учетом возбудителя не эффективно без исследования системы гемостаза, в связи с чем актуально рассмотрение данного вопроса [12].

Целью исследования явилось изучение частоты бактериально-вирусных инфекций генитального тракта у беременных с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии и сопряженных с ними гемокоагуляционных сдвигов в системе гемостаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 780 беременных. В зависимости от особенностей формирования менструальной функции в пубертатном периоде и наличия недифференцированных форм МД пациентки были разделены на 4 группы. В 1-ю группу были включены 345 пациен-

Кудина Е.Г. – к.м.н., докторант кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, e-mail: kudinaite@mail.ru

Момот А.П. – д.м.н., проф., директор Алтайского филиала ГНЦ, e-mail: xuzan@yandex.ru

Тараненко И.А. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: tarania@mail.ru

Карбышев И.А. – зав. отделом лабораторной диагностики, e-mail: karbyshev@dcak.ru

ток с недифференцированными формами МД и нарушениями менструального цикла (НМЦ) в пубертатном периоде, во 2-ю – 180 пациенток с недифференцированными формами МД и с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе, в 3-ю – 260 пациенток без недифференцированных форм МД и с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе, в 4-ю – 95 пациенток без признаков МД и с НМЦ в пубертатном периоде. Критерии исключения: женщины с аномалиями развития репродуктивных органов, пациентки с синдромом поликистозных яичников и хромосомными нарушениями. Рандомизация групп осуществлялась по возрасту. Беременные обследовались и консультировались в Алтайском филиале Гематологического научного центра на базе КГБУЗ Алтайская краевая клиническая больница г. Барнаула.

Лабораторная верификация бактериально-вирусного носительства у пациенток проводилась с помощью микроскопии мазков по Грамму, бактериального посева из цервикального канала. Кроме того, выявление инфекционных возбудителей генитального тракта – вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловируса, хламидий, микоплазм и уреаплазм, осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в лаборатории иммунологических и биохимических исследований КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края.

Определение мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу, выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на оборудовании ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). В их числе определялось носительство мутаций F5 Лейден (1691G>A), FII (20210G>A), полиморфизмов гена *MTHFR* (C677>T) и гена ингибитора активатора плазминогена *PAI 1* (5G>4G).

Определение маркеров тромбинемии проводилось по уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в тесте с орто-фенантролином [9].

Научно-исследовательский проект был утвержден 30.11.2009 (протокол № 10) и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все лица, участвующие в исследовании,

подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении *статистической обработки* полученных данных использовался дисперсионный анализ для проверки статистических гипотез. Применялся парный двухвыборочный *t*-тест для средних. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (*Me*), выявлялись средние значения признака (*M*), среднее квадратичное отклонение (*SD*), достоверность различий определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента, корреляционный анализ проводился по методу Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп составил соответственно $22,93 \pm 3,86$, $22,54 \pm 3,52$, $22,17 \pm 3,66$ и $22,78 \pm 3,44$ года, статистически значимых различий не обнаружено. Количество первобеременных и повторобеременных было идентичным. Среднее значение выраженности недифференцированных признаков МД по шкале Е.В. Уваровой и соавторов [11] у пациенток 1-й и 2-й групп ($8,84 \pm 2,78$ и $8,12 \pm 2,88$ балла соответственно) расценивалось как легкая степень проявлений дисплазии соединительной ткани (до 9 баллов).

Пациентки 1-й и 2-й групп имели соматические вегетативные дисфункции (38,6 %), заболевания опорно-двигательного аппарата в виде деформаций позвоночника и торако-диафрагмального синдрома (36,4 %), нарушения органов зрения (36,4 %), являющиеся признаками диспластического фенотипа [5]. У женщин с МД и НМЦ уже при первой беременности наблюдались статистически значимые различия в частоте венозной недостаточности нижних конечностей, варикозного расширения вен малого таза, наружных половых органов и геморроя в сравнении с пациентками 2-й группы (13,6 и 6,3 % соответственно). Оказалось, что у пациенток с недифференцированными формами МД встречалось более частое ($p < 0,001$) носительство аллельных полиморфизмов протромботической направленности (91,0 % в 1-й и 97,4 % во 2-й группе) по сравнению с этим же показателем в других группах – соответственно 74,2 % в 3-й и 87,5 % в 4-й группе. У 13,3 % пациенток 1-й группы наблюдалось осложненное течение беременности в виде наклонности к тромбозам (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, замершая беременность, угроза выкидыша с формированием субхорионической гематомы).

Учитывая, что гинекологические заболевания усугубляют формирование репродуктивного

здоровья, мы определили частоту распространенности воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта и органов малого таза до беременности в группах сравнения. Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах (37,1, 23,4, 9,5 и 1,7 % соответственно) и органов малого таза (15,9, 9,6, 4,0 и 1,7 % соответственно) более чем в три раза преобладали в группе беременных, имеющих недифференцированные формы мезенхимальной дисплазии. Наибольшая несостоятельность репродуктивного здоровья ($p < 0,001$) была выявлена у пациенток 1-й группы.

Беременность у женщин с мезенхимальной дисплазией протекала на фоне нарушений со стороны амниотической жидкости и плодных оболочек (многоводие и маловодие) более чем в полтора раза чаще (6,4 и 5,8 % соответственно) в сравнении с пациентками без МД (3,9 и 2,9 %), что соотнобразуется с данными авторов, изучающих данный вопрос [6]. При морфологическом исследовании последов обнаружено, что у женщин с МД 1-й и 2-й групп серозный хориодецидуит, серозный мембранит, мекониефаги как признаки инфицирования плаценты и оболочек вирусами и бактериями встречались соответственно более чем в пять раз чаще ($p < 0,001$), чем у пациенток 3-й группы (30,5, 32,2 и 5,7 % соответственно). Эти изменения усугубили имеющуюся у бере-

менных с мезенхимальной дисплазией плацентарную недостаточность и привели к более выраженному антенатальному страданию их плодов.

Одним из факторов повреждения эндотелия в настоящее время считаются инфекционные агенты в виде вирусов простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусов, урогенитальных хламидий [7].

Персистирующая бактериально-вирусная инфекция наблюдалась у каждой второй пациентки с недифференцированными формами МД, тогда как у беременных без МД лишь у каждой четвертой выявлена БВИ. При этом у пациенток 1-й и 2-й групп наиболее часто встречались уреоплазмы и микоплазмы, гарднереллы и дрожжевые грибы рода *Candida*. Бактериальные возбудители в генитальном тракте в 2,5 раза чаще выявлялись у женщин с МД и НМЦ, чем у пациенток 3-й группы. У каждой пятой беременной с МД и НМЦ в анамнезе отмечалось вирусоносительство, причем в 1-й группе беременные в 2,5 раза чаще являлись носителями цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса папилломы человека (см. таблицу), чем пациентки, не имеющие признаков МД.

Более половины пациенток 1-й и 2-й групп на фоне отягощенного акушерского анамнеза и разнонаправленных соматических заболеваний имели фетоплацентарную компенсированную не-

Таблица

Частота бактериально-вирусных инфекций генитального тракта у беременных в зависимости от наличия недифференцированных форм мезенхимальной дисплазии, %

Бактериально-вирусные инфекции генитального тракта	1-я группа (n = 290)	2-я группа (n = 160)	3-я группа (n = 245)	4-я группа (n = 90)	Уровень достоверности различий p
<i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>	20,7	18,8	7,3	15,5	$p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} < 0,0005$ $p_{3-4} < 0,02$
<i>Candida albicans</i>	9,3	11,3	3,6	8,8	$p_{1-3} < 0,008$ $p_{2-3} < 0,002$ $p_{3-4} < 0,05$
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1,6	3,5	1,2	0	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2,4	1,7	1,2	0	
Бактериальный вагиноз	13,7	17,5	6,9	6,6	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
<i>Cytomegalovirus hominis</i>	6,1	4,4	3,7	3,3	
Вирус простого герпеса	1,7	1,7	0,4	1,1	
Вирус папилломы человека	5,3	1,3	1,2	2,2	$p_{1-2} < 0,003$ $p_{1-3} < 0,009$
Всего пациенток с БВИ генитального тракта	60,2	60,2	25,5	37,5	$p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} < 0,00001$ $p_{1-4} < 0,0002$ $p_{3-4} < 0,03$

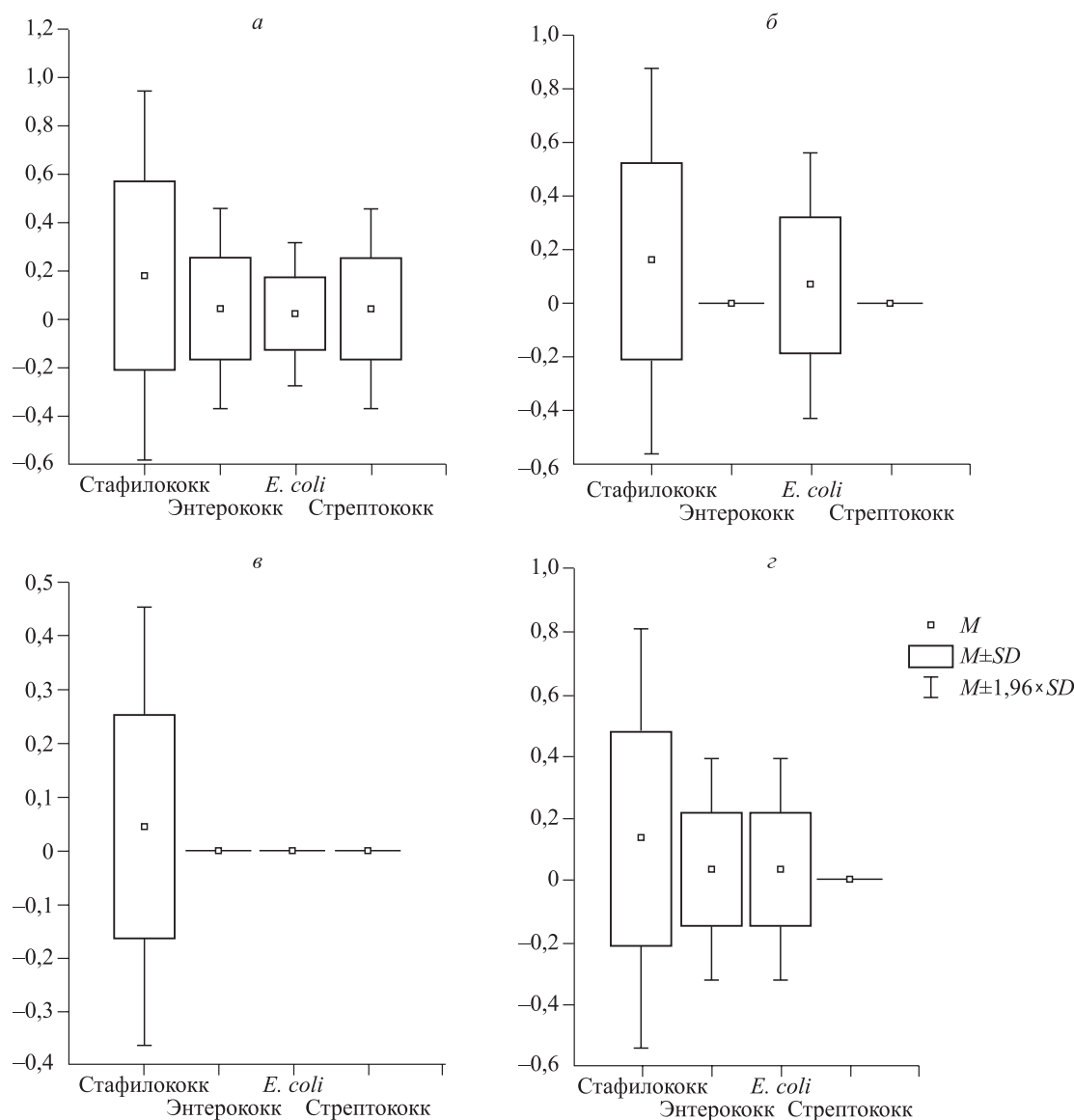


Рис. 1. Диаграмма размаха частоты выделения микроорганизмов при беременности у пациенток 1-й группы (n = 45) с МД и НМЦ в анамнезе (а), 2-й группы (n = 45) с МД и физиологическим ритмом менструаций в анамнезе (б), 3-й группы (n = 45) без МД и с физиологическим ритмом менструаций в анамнезе (в), 4-й группы (n = 30) без МД и с НМЦ в анамнезе (г)

достаточность (55,9 и 42,6 % соответственно) – существенно больше ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентками 3-й и 4-й групп (15,5 и 28,3 % соответственно). У каждой пятой женщины с признаками МД и НМЦ наблюдались суб- или декомпенсированные формы плацентарной недостаточности, нарушение кровообращения в маточно-плацентарном русле и рождение маловесных для срока беременности детей с признаками гипоксии (показатели в 1–4-й группах соответственно 18,0, 6,1, 3,0 и 0 %). Установлено, что у 1,6 % женщин 1-й группы беременность завершилась родами с перинатальными потерями (антенатальная гибель плода 0,8 %; неонатальные

потери 0,8 %), в других же группах беременность протекала без перинатальных потерь.

В ходе проведенного исследования результатов бактериальных посевов из цервикального канала установлено (рис. 1, а), что возбудителями инфекции в большинстве случаев у беременных с МД явились микроорганизмы семейства *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* ($p < 0,001$). Персистенция возбудителей в генитальном тракте у беременных с МД способствовала формированию у них воспалительного ответа и запуску каскада гемокоагуляционных реакций, в результате чего наблюдалось увеличение коа-

гуляционного потенциала (рис. 2). У пациенток без признаков мезенхимальной дисплазии отмечалось более низкая частота инфицирования *Staphylococcus* spp., а в 3-й группе *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* вообще не были выявлены (см. рис. 1, в, г).

Признаки сосудистой системной воспалительной реакции эндотелия, сопряженной с активацией системы гемостаза и повышенным риском тромбообразования [3], проявились в повышении содержания фибриногена ($p < 0,03$) у пациенток с мезенхимальной дисплазией. При исследовании некоторых показателей (концентрация фибриногена, количество лейкоцитов, СОЭ) выявлена средняя степень зависимость между концентрацией фибриногена и численностью лейкоцитов во втором и третьем триместрах у пациенток с мезенхимальной дисплазией ($r = 0,625$ и $r = 0,516$ соответственно; $p < 0,05$). У беременных, не имеющих признаков мезенхимальной дисплазии, корреляционная взаимосвязь между данными показателями оказалась слабой ($r = 0,316$ и $r = 0,180$, соответственно; $p > 0,05$).

При оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у женщин с мезенхимальной дисплазией с ранних сроков беременности обнаружено, что наиболее часто выявлялся анизоцитоз тромбоцитов и эритроцитов, что свидетельствовало об увеличении количества молодых форм клеточных элементов и ускорении тромбоцитопоэза и эритропоэза. Так, медианы анизоцитоза тромбоцитов в 1-й и 2-й группах (17,14 и 16,49 соответственно) были выше ($p < 0,01$), чем в 3-й и 4-й группах (15,88 и 16,38 соответственно). В ходе исследования функции тромбоцитов у пациенток с мезенхимальной дисплазией в 1-й и 2-й группах выявлено увеличение их агрегационной активности в ответ на добавление коллагена (см. рис. 2) в сравнении с пациентками без признаков МД в 3-й и 4-й группах.

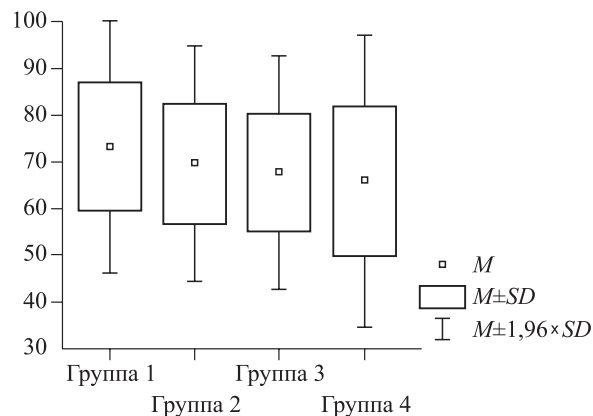


Рис. 2. Диаграмма размаха значений индуцированной агрегации тромбоцитов с добавлением коллагена у беременных с наличием и отсутствием дисплазии соединительной ткани (различия между группой 1 ($n = 56$) и группой 3 ($n = 50$) статистически значимы, $p < 0,03$)

Важными событиями в процессе гемостаза является активация моноцитов и продукция ими тканевого фактора свертывания крови [1, 7, 9]. У пациенток с мезенхимальной дисплазией (1-я группа) отмечено с ранних сроков беременности снижение численности моноцитов в периферическом русле ($p < 0,05$) – $4,82 \pm 1,51 \times 10^8/\text{л}$, что связано с каскадом адгезии этих клеток к поверхности эндотелия и миграцией в субэндотелиальное пространство в результате проникновения микробных агентов. У беременных остальных групп данный показатель оказался выше: во 2-й группе он составил $5,77 \pm 1,78 \times 10^8/\text{л}$, в 3-й группе – $5,85 \pm 1,86 \times 10^8/\text{л}$, в 4-й группе – $5,79 \pm 1,65 \times 10^8/\text{л}$. Результатом таких взаимодействий явилось прогрессирование эндотелиальной дисфункции и формирование микроциркуляторных нарушений в маточно-плацентарном кровотоке у пациенток с нарушением коллагенообразования.

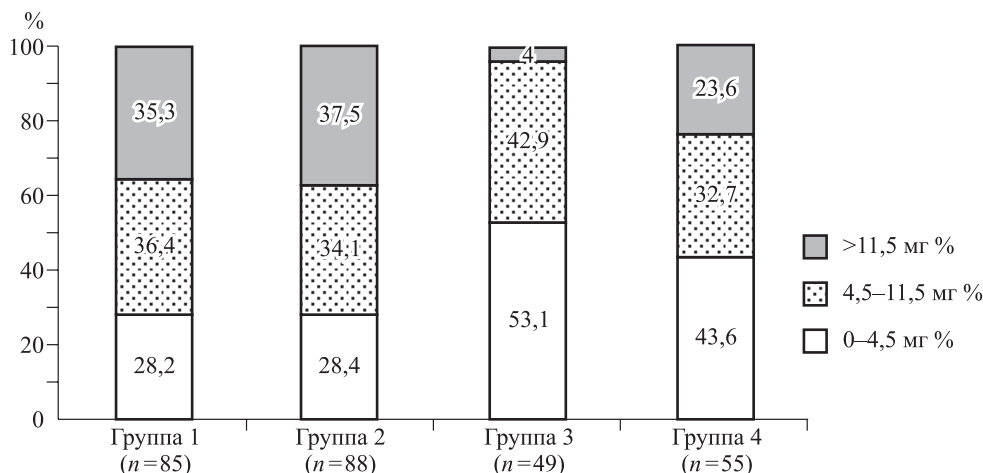


Рис. 3. Содержание РФМК в плазме крови женщин исследуемых групп

Известно, что при тромбинемии и активации свертывания крови происходит расслоение фибриногенового пула в плазме крови с появлением фракции высокомолекулярных производных фибриногена – РФМК [1, 2]. В наших наблюдениях в плазме каждой третьей беременной с МД определялся повышенный уровень РФМК в сравнении с пациентками без признаков МД (рис. 3).

Таким образом, у беременных с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии, сопряженными с носительством протромбогенных аллельных полиморфизмов, установлена более высокая частота бактериально-вирусного инфицирования генитального тракта, что может повлечь за собой повышенный риск тромбообразования и развитие акушерских осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. 289 с.
2. Батрак Т.А. Участие нарушений полимеризации мономеров фибрина в генезе различных видов кровоточивости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1999.
3. Волкова Л., Аляутдина О., Пальцев М., Пальцева Е. Оценка сосудистого эндотелия при различных акушерских патологиях // Врач. 2011. (5). 86–87.
4. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани // Гематол. трансфузиол. 2007. (3). 42–47.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. 701 с.
6. Козина О.В., Мельник Е.В., Бархина Т.Г., Липман А.Д. Морфофункциональная характеристика плодных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у матери // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008. 120.
7. Костюченко Г.И., Арзамасцев Д.А., Ананьев Д.А. и др. Роль хронического сосудистого воспаления в патогенезе атеротромботических поражений артерий. Подходы к терапии больных // Гемостазиология. 2012. (2). 53–60.
8. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. и др. Белки теплового шока, атеросклероз, тромбоз, ДВС-синдром и продолжительность жизни. Пептидные механизмы регуляции // Гемостазиология. 2011. (2). 28–52.
9. Момот А.П. Современные методы распознавания тромботической готовности. Барнаул, 2011. 137 с.
10. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовицкова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематол. трансфузиол. 2003. (6). 13–14.
11. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек // Гинекология. 2003. (4). 23–25.
12. Ходжаева З.С., Сидельникова В.М., Кирющенко П.А., Ходжаева А.С. Применение системной энзимотерапии в акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2003. (6). 233–238.

BACTERIAL-VIRAL INFECTIONS AND HAEMOCOAGULATION PROCESSES AT PREGNANTS WITH MESENCHYMAL DYSPLASIA

**Eugenia Gennad'evna KUDINOVA¹, Andrey Pavlovich MOMOT¹,
Irina Alekseevna TARANENKO¹, Il'ya Anatol'evich KARBYSHEV²**

¹ *Altay State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin av., 40*

² *Altai Diagnostic center
656038, Barnaul, Komsomolsk str., 75a*

The results of investigation on interrelation between bacterial-virus infections of reproductive tract and features of clotting processes at pregnant with mesenchymal dysplasia undifferentiated forms are presented. On the basis of the research results the hypothesis according to which insufficient immune protection at collagen forming disorder in reproductive organs leads to the higher frequency of bacterial-virus infection of genital tract of pregnant and indirectly aggravates hemocoagulative shifts during pregnancy of such patients.

Key words: mesenchymal dysplasia, pregnant, thrombophilia, bacterial-viral infection.

Kudinova E.G. – candidate of medical sciences, e-mail: kudinaite@mail.ru

Momot A.P. – doctor of medical sciences, professor, director

Taranenko I.A. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: tarania@mail.ru

Karbyshev I.A. – head of the diagnostics laboratory, e-mail: karbyshev@dcak.ru