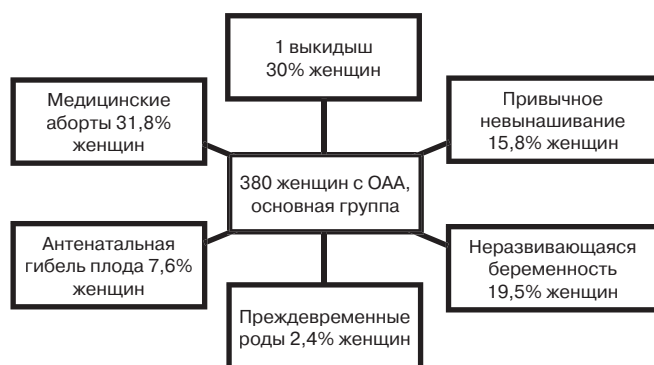


Рис. 2. Частотное распределение форм ОАА в основной группе.



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.

Итак, гестоз сопровождается дисфункцией эндотелия, активацией тромбоцитов и коагуляционного каскада с развитием синдрома ДВС.

Функция тромбоцитов при гестозе значительно изменена. Прежде всего, количество их, как правило, уменьшается, время жизни снижается, объем клеток повышен, агрегация повышена.

Агрегация тромбоцитов — очень активный процесс, который сопровождается реакцией «высвобождения». Из гранул тромбоцитов высвобождаются:

- тромбоцитарный фактор 1 (акцептор Ха фактора),
- тромбоцитарный фибронектин,
- тромбоцитарный фактор роста,
- тромбоцитарный фактор 4 (предотвращает инактивацию тромбоцитов вокруг тромба),
- β -тромбоглобулин (инактивирует простациклин; способствует образованию тромба),
- paI-1 , фактор Виллебранда.

Рис. 1. Динамика протеинурии у женщин с легкой формой гестоза

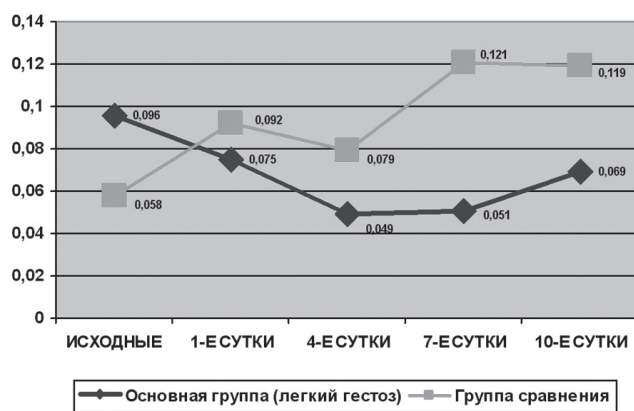


Рис. 2. Динамика протеинурии у женщин со среднетяжелым течением гестоза

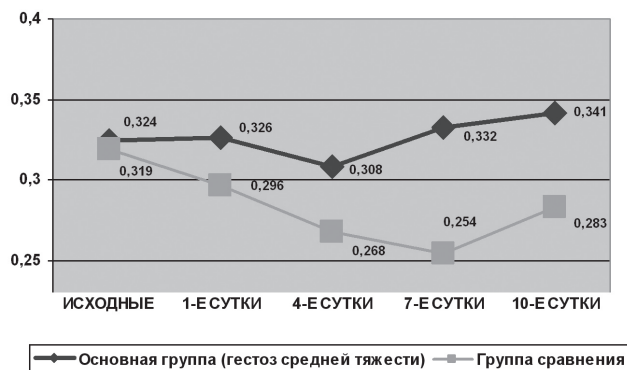


Рис. 3. Динамика среднего АД у беременных с легким гестозом

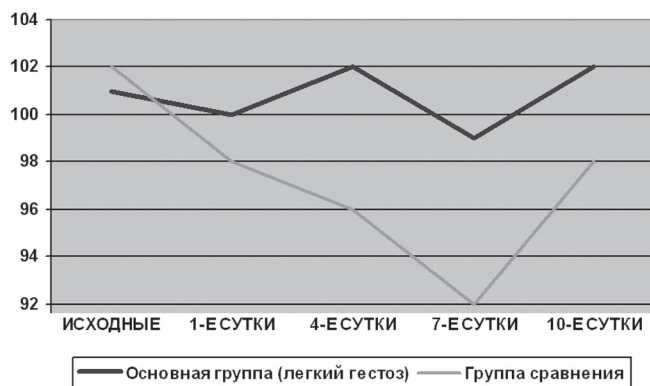
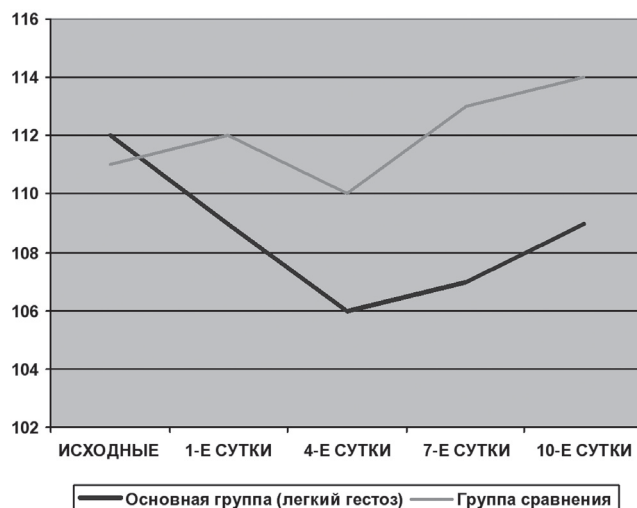


Рис. 4. Динамика среднего АД у беременных со среднетяжелым гестозом



Плотные гранулы выделяют АДФ, АТФ, серотонин, адреналин, гистамин.

По мере нарастания тяжести гестоза происходит одновременная активация прокоагулянтного звена гемостаза с развитием вначале гиперкоагулянтного состояния. Тромбин является важнейшим медиатором гиперкоагуляции. Его образование происходит с участием Ха, V и тромбоцитарного фактора 3.

При тяжелом гестозе активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев настолько выражены, что это приводит к гипокоагуляции и гипоагрегации в период кровотока.

Маркерами патологически активного тромбина и синдрома ДВС являются продукты деградации фибрина — ранние — РКМФ, поздние — ПДФ и Д-димер со снижением А III.

Среди гемостазиологических признаков синдрома ДВС при преэклампсии и эклампсии важное место занимает микроангиопатическая гемолитическая анемия, в основе которой лежит разрушение эритроцитов в частично или полностью закупоренных терминальных сосудах (А. Д. Макацария, 2003). Это состояние сопровождается повышением свободного гемоглобина, гемолизом, анизо-пойкилоцитозом эритроцитов, повышением уровня ПДФ.

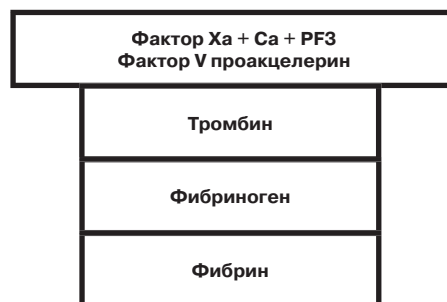
Исследуя систему гемостаза у женщин с гестозом, мы выявили несколько вариантов патологии:

1. Нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена без начальных признаков коагулопатии потребления — ускоренная агрегация тромбоцитов. Это самый ранний признак патологии гемостаза при гестозе и наблюдается уже на стадии патологической прибавки массы и появлении отеков.

2. Начальные проявления интенсификации внутрисосудистого микросвертывания крови, появление положительных тестов паракоагуляции (повышение концентрации РФМК, ПДФ, Д-димера), ускорение АЧТВ, гиперфибриногемии.

3. Прогрессирование синдрома ДВС, что сопровождается снижением А III < 70% одновременно с положительными тестами паракоагуляции.

4. Гипокоагуляционная активная фаза синдрома ДВС характеризуется снижением уровня фибриногена < 2 г/л, при этом АЧТВ



удлиняется в 1,5-2 раза, снижением активности факторов протромбинового комплекса — ПТИ <70%, и агрегации тромбоцитов, уменьшением количества тромбоцитов (<100-10⁹ г/л).

5. Нарушение в системе фибринолиза: угнетение фибринолиза (ФА< 2%) или активация фибринолиза (ФА>20%).

При гестозе на фоне АФЛ-синдрома: имеются свои особенности в коагулограмме. Наблюдаются удлинение АЧТВ, коагуляционного времени, времени свертывания в тесте с ядом гадюки Риссела в сочетании с положительными тестами паракоагуляции и снижением АТ III.

Какое же место могут занимать препараты НМГ в коррекции нарушений гемостаза у беременных с гестозом?

Препараты низкомолекулярных декстранов были созданы во второй половине 80-х годов из обычного гепарина. В настоящее время это препараты разных фирм ардепарин, дальтепарин, надропарин, парнапарин, ревипарин, тензапарин, цертопарин, эноксипарин.

Молекулярная масса их колеблется от 4000 до 6500 дальтон, в отличие, от гепарина, молекулярная масса которого доходит до 40000 дальтон. Первым в клинической практике был использован фраксипарин.

Основные свойства низкомолекулярных гепаринов похожи, но каждый гепарин имеет и свои особенности. Все они не проникают через плаценту и характеризуются:

1. Анти Ха-активностью, в том числе ингибции Ха-фактора, связанного с тромбоцитами, что существенно отличает НМГ от гепарина, имеющего низкую анти Ха-активность.

2. Высвобождением FFPI-ингибитора внешнего пути свертывания крови (70% активности фраксипарина).

3. Низкой способностью связываться с клетками эндотелия, макрофагами, белками и отсюда биодоступность препарата — 100%.

4. Высвобождением из эндотелия антиагрегантных субстанций простаглицлина.

5. Ингибцией прокоагулянтного действия лейкоцитов.

6. Активацией фибринолиза.

7. Деагрегацией тромбоцитов (фраксипарин). Следует отметить, что фраксипарин не повышает проницаемость сосудистой стенки.

Именно эти свойства, а не только Ха-активность (которая не обнаруживается уже через 12 часов после инъекции НМГ) позволяет сохранить «антитромботическое» состояние у больных 24 часа, и именно этих качеств нет у нефракционированного гепарина.

Нефракционированный гепарин обладает выраженной анти-тромбиновой активностью. Он образует комплекс «гепарин-фактор 4» тромбоцитов, что сопровождается формированием антител к этому комплексу и развитием иммунной тромбоцитопении.

При использовании больших доз гепарина наблюдается снижение уровня антитромбина III, что может стать причиной тромбоза.

У гепарина низкая биодоступность (30%), так как он активно связывается с эндотелиальными клетками, макрофагами, белками, и в связи с этим имеет короткое время полужизни при внутривенном введении — 2 часа, и при подкожном — 4 часа.

Необходимость регулярного лабораторного контроля в связи с риском геморрагии и побочные эффекты — остеопороз, алоpecia, некроз кожи относятся к неблагоприятным свойствам нефракционированного гепарина.

Мы оценили эффективность фраксипарина включённого в комплекс лечения женщин с гестозом легкой и средней степени тяжести. Выбор фраксипарина был обусловлен его способностью вызывать легко обратимую деагрегацию тромбоцитов в отличие от других препаратов низкомолекулярных гепаринов, не влияющих на эти свойства тромбоцитов. Начальные признаки гестоза на сроках 26-27 недель отмечались у 25 (21,7%) беременных.

Фраксипарин использован у 75 беременных, из них с гестозом лёгкой степени — у 46, средней степени тяжести — у 29, у 40 — фраксипарин не использовался.

Отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные аборт, неразвивающаяся беременность, бесплодие) имели 29 (25,2%) беременных. Обследование этих женщин позволило выявить

АФЛ-синдром у 4, и повышенный уровень регуляторных аутоантител — антитела к ДНК — у 15, из них у 12 — в сочетании с антителами к NO-синтетазе и у 5 — с антителами к β_2 -гликопротеину. Таким образом, у 20 женщин были установлены тромбофилические и аутоиммунные нарушения, создающие перспективу развития тяжёлых форм гестоза.

Фраксипарин с учетом противопоказаний включали в комплекс терапии сразу, как только диагностировали гестоз, в дозировке 0,3 мл подкожно 1 раз в день. Эффект оценивали по клиническим данным, уровню протеинурии, артериальному давлению, параметрам гемостаза с определением спонтанной и стимулированной АДФ агрегации тромбоцитов.

Выраженная положительная динамика процесса наблюдалась, начиная со 2-го дня лечения как при легком, так и при среднетяжелом течении гестоза. Прогрессивно снижались уровень протеинурии (рисунок 1,2) и артериального давления (рисунок 3,4).

Показатели системы гемостаза к 10 дню лечения имели четкую тенденцию к позитивной динамике или даже нормализации. Прежде всего снижалась до нормы спонтанная агрегационная активность тромбоцитов, при лечении фраксипарином, но этот эффект исчезал после отмены препарата.

В целом у женщин с лёгким течением гестоза стабильно положительный эффект лечения наблюдался после 10 дней применения фраксипарина и этого уже было достаточно. Необходимость в повторном применении препарата при лечении лёгких форм гестоза не возникала, тогда как при среднетяжёлом гестозе отменить препарат было трудно. Через несколько дней после отмены фраксипарина отмечалась отрицательная динамика симптомов гестоза, таким образом препарат отменяли только не более чем за неделю или накануне до родоразрешения. Следует подчеркнуть хорошую переносимость фраксипарина, из побочных эффектов наблюдались небольшие гематомы передней брюшной стенки у 7 женщин.

Таблица 1. Результаты исходов беременности и родов у женщин с гестозом при лечении фраксипарином (%).

Осложнения беременности и родов	Беременные, леченные фраксипарином, n=75	Беременные, не получавшие фраксипарин, n=40
Хроническая плацентарная недостаточность	19	30
Роды в срок		
- при легком гестозе	90,6	76,4
- среднетяжелом гестозе	72,9	51,9
Оперативное родоразрешение	40,5	32,5
Оперативное родоразрешение из-за нарастания тяжести гестоза	11	20
Оценка по Апгар менее 7 баллов	15	65
7-8	55	20
8-10	30	15
Патологическая кровопотеря	6,6	5

При анализе результатов лечения оказалось, что хроническая плацентарная недостаточность развилась у 19% женщин, получавших фраксипарин, и у 30% — не получавших. Пролонгирование беременности до срока родов удалось у 90,6% женщин с легким гестозом на фоне лечения фраксипарином, при среднетяжёлом течении — у 72,9%, тогда как в группе сравнения эти цифры составили 76,4% и 51,9% соответственно. Нарастание тяжести гестоза и оперативное родоразрешение в связи с этим произошло при лечении фраксипарином у 11% и без него — у 20%. В целом операция кесарева сечения была проведена у 40,5% женщин, получавших фраксипарин и у 32,5% — в группе сравнения. Большая частота оперативного родоразрешения была связана с отягощенным акушерским анамнезом — бесплодием, невынашиванием, желанием женщины, рубцом на матке. В то же время немассивная патологическая кровопотеря наблюдалась приблизительно с одинаковой частотой у женщин обеих групп.

Терапия фраксипарином оказалась эффективной и для новорожденных — 85% детей родились с оценкой 7–10 баллов по Апгар, тогда как в группе сравнения эти цифры составили 35%, большая часть детей родилась с оценкой 7 баллов (таблица 1). Немассивная патологическая кровопотеря наблюдалась у 5 (6,6%) женщин при лечении фраксипарином и у 3 (5%) — нелеченных.

Таким образом, фраксипарин следует назначать беременным с легкой и среднетяжелой формой гестоза 0,3 мл подкожно один раз в день в течение 10–14 дней с момента верификации диагноза. Преимуществом фраксипарина является обратимая дезагрегация тромбоцитов. Прежде всего, эти рекомендации относятся к беременным, имеющим признаки гестоза ранее 36 недель, и отягощенный анамнез самопроизвольными абортами, бесплодием,

гестозом и пр. Условием назначения фраксипарина при среднетяжелых формах является контролируемое гипотензивными препаратами артериальное давление (не выше 130–135 мм рт.ст.).

При тромбофилических состояниях и гестозе назначение фраксипарина может проводиться повторными курсами по 14 дней или непрерывно под контролем гемостаза. При тяжелых формах гестоза фраксипарин лучше не применять, так как неконтролируемое артериальное давление и снижение количества тромбоцитов, наличие или риск гипокоагуляции не позволяют.

В то же время способность фраксипарина контролировать эндотелиальную дисфункцию является реальной возможностью профилактики развития тяжелых форм гестоза и пролонгирования беременности при раннем начале и риске тяжелого гестоза.

Инфицированность и изменения качественно-микроэлементного состава грудного молока у женщин с урогенитальной инфекцией

А. Р. ФАТТАХОВА

Казанская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии

Грудное вскармливание является постнатальным эквивалентом гемотрофного питания внутриутробного периода. Естественное вскармливание — это трансформация системы «мать — плацента — плод» в ее постнатальный аналог «мать — молочная железа — нативное материнское молоко — ребенок». Меняется конструкция системы, но остаётся сущность высокой степени интеграции ребенка и материнского организма [Воронцов И. М. и др., 1998]. Любые патологические состояния матери могут оказывать прямое влияние как на развитие плода, так и на состав грудного молока и развитие новорожденного. Известно, что качественно-микроэлементный состав грудного молока зависит от экстрагенитальной патологии — инсулинозависимого сахарного диабета (IDDM) [Neubauer S. H. et al., 1993], патологии щитовидной железы [Багдасарова В. Ш., 1983; Курмачева Н. А. и др., 2000], ожирения [Аллахкулиева С. З., 2000], пороков сердца [Галалу С. И., 1982], хронических неспецифических заболеваний легких [Сидоренко И. А. и др., 1998]. На количество и состав грудного молока оказывают влияние такие нарушения беременности, родов и послеродового периода, как гестоз [Сафина Л. З., 1997; Пикуза О. И. и др., 2000], фето-плацентарная недостаточность [Синимяз Х. В., 1988], железодефицитная анемия [Омаров Н. С. — М., 2000], эмоциональный и метаболический статус матери во время лактации [Фатеева Е. М. и др., 1989].

Распространенным фактором риска, осложняющим условия внутриутробного развития плода и становление компенсаторно-приспособительных механизмов у новорожденных, являются инфекции, передаваемые половым путем: хламидийная, микоплазменная, герпетическая (ВПГ) и цитомегаловирусная (ЦМВ). Учитывая широту распространения и рост этих инфекций во всем мире [Безнощенко Г. Б. и др., 2003; Лобзин Ю. В. и др., 2003; Баткаев Э. А. и др., 2004], а также возможность гематогенной и лимфогенной диссеминации этих возбудителей, изучение характеристик грудного молока у женщин после родов представляется актуальным.

В связи с этим целью нашей работы явилось комплексное исследование инфицированности и изменений качественно-микроэлементного состава грудного молока у женщин с урогенитальной инфекцией.

Методы исследования.

Под наблюдением находились 195 женщин в возрасте от 18 до 43 лет и 197 их детей. У 71 родильницы выявлялась хламидий-

ная и смешанная с микоплазменной и/или вирусной инфекцией, у 51 — мономикоплазменная или микоплазменно-вирусное инфицирование, у 43 — вирусы герпетической группы (вирусы простого герпеса и цитомегаловирусы); в контрольную группу вошли 30 практически здоровых родильниц, не имеющих по лабораторным и клиническим данным специфических урогенитальных инфекций.

Грудное молоко забиралось однократно в количестве 2–3 мл на 4–11 день послеродового периода в утренние часы после соответствующей обработки соска и околососковой области в стерильную посуду, причем использовалось «заднее» молоко, то есть сцеженное из той груди, которой только что вскармливался ребенок.

Микоплазмы и хламидии в грудном молоке у женщин выявляли методом ПЦР и ДНК-гибридизации, вирусы простого герпеса и цитомегаловирусы — выделением на культуре клеток почки эмбриона зеленой мартышки Vero, для обнаружения условно-патогенной бактериальной флоры проводили микробиологическое исследование с использованием стандартных питательных сред.

Содержание железа, цинка, кальция, свинца, стронция определяли путем атомно-абсорбционной спектрофотометрии на приборе СА-10НП, белка, липидов, лактозы и фосфора — биохимическими методами.

Нами велось наблюдение за течением беременности, родов и послеродового периода до момента выписки родильницы из стационара. При отклонении от нормального течения беременности проводилась специфическая терапия, лечение инфекции мочевых путей, санация влагалища и консультации смежных специалистов.

Мы наблюдали за состоянием новорожденных инфицированных женщин и контрольной группы в родильном доме, 58 детей были переведены на второй этап выхаживания (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей), 62 ребенка были осмотрены повторно в различные периоды до 3 лет. Обследование детей включало клинический мониторинг за состоянием здоровья, диагностику инфекций, лабораторное и инструментальное исследование.

Статистическая оценка проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты

В результате обследования 165 инфицированных женщин хла-