

УДК 618.3-008.6-02:616-097.3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА

Р.С. Замалеева¹, Д. М. Н., доцент, **Н.А. Черепанова²**, К. М. Н., **С.В. Букатина²**, **М.А. Нюхнин¹**, К. М. Н.,
¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»,
²Волжская центральная районная больница, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола

Оценка прогностической значимости определения некоторых регуляторных аутоантител в генезе возникновения гестоза проведена у женщин с тяжелым гестозом в анамнезе, у беременных с впервые развившимся гестозом до клинических проявлений гестоза. Изменения в сывороточном содержании регуляторных аутоантител, диагностированные у женщин в 16–19 недель беременности, очевидно, являются доклиническими признаками развития гестоза, свидетельствуют об участии иммунологических механизмов в патогенезе гестоза.

Ключевые слова: регуляторные аутоантитела, гестоз, нарушения иммунорегуляции.

The assessment of importance of determination of some regulatory autoantibodies in the genesis of gestosis rise has been carried out of women with severe gestosis in anamnesis, of pregnant women with first developed gestosis before gestosis clinical manifestation. The changes in serum content of regulatory autoantibodies which have been diagnosed of women at 16–19 weeks of pregnancy must be the preclinical signs of gestosis development and they testify to participation of immunologic mechanisms in pathogenesis of gestosis.

Key words: regulatory autoantibodies, gestosis, immune regulation defect.

Гестоз относится к наиболее сложным и не решенным проблемам современного акушерства [1, 9]. Частота встречаемости гестоза высока (от 12 до 40%) и не имеет тенденции к снижению [4, 5]. Отрицательное влияние гестоза на состояние здоровья беременной, перинатальную заболеваемость и

смертность в настоящее время общепризнано [3, 8]. В связи с этим проблема охраны здоровья матери и ребенка при гестозе требует интенсификации научных исследований, направленных прежде всего на совершенствование оценки риска развития гестоза, установление роли иммунологических механизмов

Акушерство и гинекология. Раздел II

в возникновении гестоза, разработку методов его профилактики и лечения [2, 6].

Целью работы явилась оценка прогностической значимости некоторых регуляторных аутоантител в генезе возникновения гестоза.

Материал и методы. В ходе работы было проведено обследование 66 женщин. 21 пациентка с тяжелым гестозом в анамнезе составила основную группу. 20 беременных с впервые развившимся во время данной беременности гестозом вошли в группу сравнения. Контрольная группа состояла из 25 женщин с физиологическим течением беременности и родов.

Возраст пациенток колебался от 20 до 38 лет. У всех пациенток проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям. Выявлялось наличие перенесенных заболеваний, исследовались менструальная и репродуктивная функции, исходы предыдущих беременностей. Оценивался объем проводившегося лечения по поводу неблагоприятных исходов, характер течения и осложнения предыдущих беременностей. Кроме того, у женщин с тяжелым гестозом в анамнезе через 7-8 месяцев после родоразрешения и у всех пациенток во II триместре беременности (в 16-19 недель), с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (метод ЭЛИП-тест) определяли сывороточное содержание аутоантител класса IgG, связывающихся с:

- хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ);
- двуспиральной ДНК;
- β 2-гликопротеином I;
- аутоантителами к β 2-гликопротеину I;
- Fc фрагментами иммуноглобулинов (ревматоидный фактор);
- коллагеном;
- белком S100;
- белком MP-65;
- маркерами патологии почек, тромбоцитопатий, васкулитов – TrM 05-12, ANCA, Kim – 05-40;
- специфическим белком филаментов аксонов – NF-200;
- белком промежуточных филоментов астроцитов – GFAP;
- ферментом, обеспечивающим синтез вазодилатора NO – NO-синтетаза.

Необходимо отметить, что у здоровых женщин, как до так и во время беременности, уровень аутоантител находился в диапазоне от -20 до +20.

Анализ изменений в сывороточном содержании аутоантител, проведенный у 21 женщины с тяжёлым гестозом в анамнезе вне беременности, позволил установить определенное превышение физиологической нормы по антителам к ДНК (22 у. е.) на фоне аномально низкого уровня антител к белку MP-65 (-35 у. е.). При этом средние показатели содержания других исследованных аутоантител оставались в пределах нормальных значений.

Гестоз развивался на сроках 32-36 недель беременности у 11 из 21 (53%) беременной основной группы (подгруппа I), у 20 (100%) из группы сравнения и ни у одной женщины контрольной группы (рис. 1).

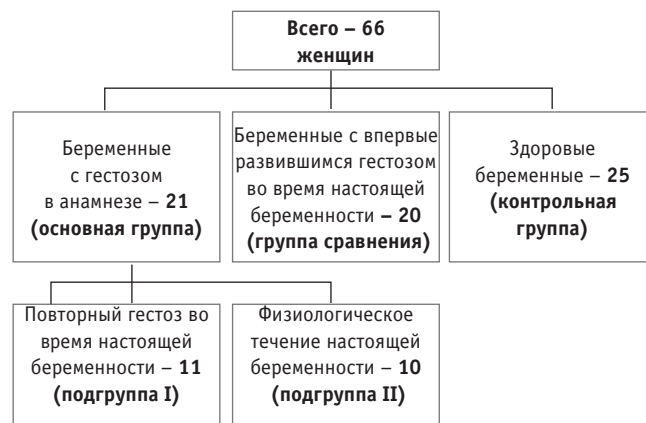


РИС. 1. Протокол формирования групп наблюдения согласно требованиям руководства CONSORT (Moher D., 2001).

У 7 из 11 женщин с развившимся гестозом (подгруппа I) и у 12 из группы сравнения выявлены патологические повышенные значения уровней аутоантител к NO-синтетазе, двуспиральной ДНК и низкие уровни аутоантител к MP-65 и NF-200 во II триместре беременности, до клинических проявлений гестоза (рис. 2).

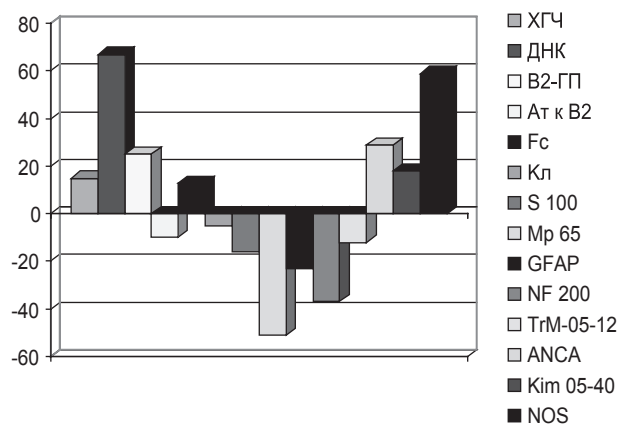


РИС. 2. Спектральная характеристика уровней регуляторных аутоантител у пациенток с развившимся гестозом.

При исследовании коагулограмм у этих беременных выявлено удлинение коагуляционного времени свертывания, АЧТВ, повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Учитывая данные изменения, в комплексную терапию гестоза всем беременным был включен фраксипарин по 0,3 подкожно 1 раз в день в течение 10-14 дней, что позволило пролонгировать беременность до срока 36-37 недель. В дальнейшем все женщины родили живых детей с оценкой по шкале Apgar 5-7 баллов.

У 4 из 11 беременных (подгруппа I) и у 2 из 20 женщин из группы сравнения на фоне гестоза отмечались тяжелые осложнения беременности, такие как преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, коагулопатические

кровотечения в раннем послеродовом периоде. У данных женщин наряду с патологическими измененными значениями уровней аутоантител к NO-синтетазе, двуспиральной ДНК наблюдались повышенные уровни аАт к ANCA (рис. 3).

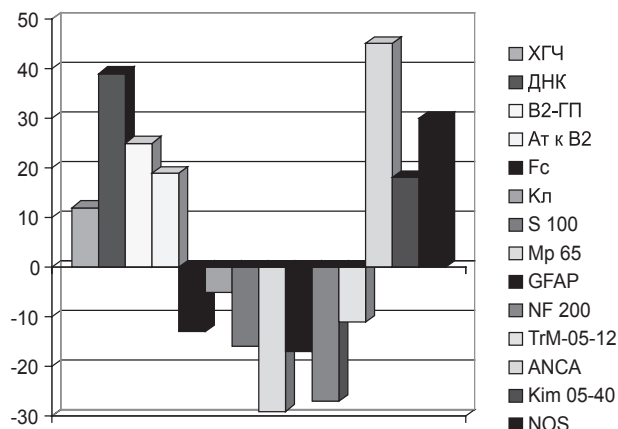


РИС. 3. Спектральная характеристика уровней регуляторных аутоантител у женщин с тяжелыми осложнениями беременности на фоне гестоза.

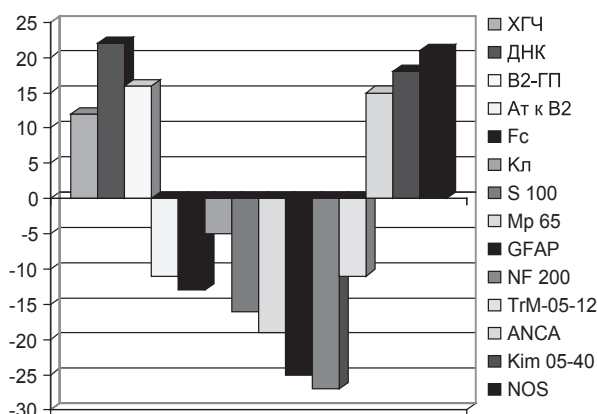


РИС. 4. Спектральная характеристика уровней регуляторных аутоантител у женщин с гестозом легкой степени.

Параметры коагулограммы у всех этих женщин свидетельствовали о наличии хронического ДВС синдрома (увеличение содержания РФМК, повышение фибриногена, удлинение каолинового времени свертывания, АЧТВ). Такая картина иммунологических изменений расценивалась нами как вариант АФС с тяжелым течением. Из 6 женщин с тяжелыми осложнениями беременности у 2 диагностирована антенатальная гибель плода, 3 новорожденных родились с оценкой по Аргар 3-4 балла, 1 ребенок с оценкой по Аргар 5-6 баллов. Фраксипарин в комплексной терапии гестоза данным женщинам не применялся в связи с отказом от назначения у 2 и высокими цифрами АД (свыше 160/90) у 4 пациенток.

У 6 женщин из группы сравнения уровни большинства регуляторных аутоантител были в пределах нормы. Наблюдалось

незначительное снижение уровней антител к GFAP и NF-200. Гестоз у данных женщин протекал в легкой форме (рис. 4).

Параметры коагулограмм свидетельствовали о наличии незначительной иперфибриногенемии, удлинении АЧТВ. В дальнейшем они родили здоровых детей с оценкой по шкале Аргар 7-10 баллов.

У 10 женщин основной группы (подгруппа II – без гестоза) и у всех пациенток контрольной группы диагностировано незначительное понижение большинства значений регуляторных аАТ, не выходящее за рамки нормальных значений (рис. 5).

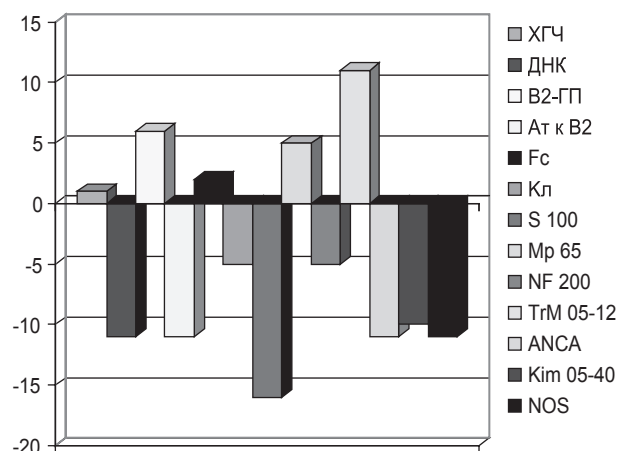


РИС. 5. Спектральная характеристика уровней регуляторных аутоантител у беременных без гестоза.

Все они, так же, как и пациентки контрольной группы, родили здоровых детей с оценкой по Аргар 8-10 баллов. Показатели системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности были в пределах нормы.

Выводы

1. Нарушения иммунорегуляции в виде патологических изменений уровней аутоантител к NO-синтетазе, двуспиральной ДНК, аутоантител к МР-65 и NF-200 являются доклиническими признаками развития гестоза.

2. Тяжелые осложнения беременности (преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, коагулопатические кровотечения) на фоне гестоза развились у пациенток с патологическими уровнями аутоантител к NO-синтетазе, двуспиральной ДНК, аАт к ANCA.

3. Изменение содержания регуляторных аутоантител очевидно свидетельствует об участии иммунологических механизмов в патогенезе гестоза.



Литературы

1. Макацария А.Д. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике. РМЖ 2000; Т. 8; 18: 772-778.
2. Полетаев А.Б., Кузьменко Л.Г. Иммуномолекулярная диагностика. М., 2006. с. 36.
3. Радзинский В.Е. Иммунологические и генетические предикторы гестоза и СЗРП. Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. 2004; с. 187-188.



Акушерство и гинекология. Раздел II

4. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005. с. 208.

5. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика. Фарматека 2006; 1; 34-39.

6. Шляхова И.Ю. Прогнозирование и профилактика развития гестоза у беременных с сердечно-сосудистой патологией. Дис... докт. мед. наук. Волгоград; 2004.

7. Moher D. For the CONSORT Group «The CONSORT statement:

revised recommendations for improving the quality of reports of parallel – group randomized trials». Ann Intern Med. 2001; 8: 657–662.

8. Holzgreve W. The predictive value of fetal DNA in maternal circulation and insights into the etiology of pre-eclampsia. Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. 2004; с. 285- 286.

9. Sibai B. Pre-eclampsia. Lancet. 2005; Vol. 26; 365: 785-799.