

Л.В. Степанян^{1,2}, С.П. Синчихин¹

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Проведен анализ результатов исследования гемостаза: фибринолитической (XIIa-зависимого фибринолиза) и противосвертывающей (AT-III) систем; цитокинов IL-1 β , IL-6, FNO- α у пациенток с неразвивающейся беременностью в сыворотке крови и аспирате из полости матки (основная группа n = 50, группа сравнения n = 30). Проведенный анализ исследования параметров гемостазиограммы позволил констатировать высокий риск развития повышенной кровопотери у пациенток с неразвивающейся беременностью, а также достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *неразвивающаяся беременность, гемостаз, цитокины.*

L.V. Stepanyan, S.P. Sinchikhin

THE FEATURES OF THE MECHANISM OF IMMUNITY AND HEMOSTASIS IN MISSED PREGNANCY

The analysis of the results of the research of hemostasis: fibrinolytic (XIIa-dependent fibrinolysis) and anticoagulants (AT-III) systems, cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α in patients with missed pregnancy (the main group of n = 50, the comparison group n = 30) was made. The analysis of the researches of parameters hemostasiogram identified the state high risk of increased bleeding in patients with missed pregnancy, also stated reliable increase in the concentration of proinflammatory cytokines.

Key words: *missed pregnancy, hemostasis, cytokines.*

Введение. Проблема неразвивающейся беременности (НБ) чрезвычайно актуальна в современном акушерстве и гинекологии как в клиническом, так и в социальном аспектах, частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь встречается в 10–20 % наблюдений. Задержка погибшего плода в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает не только ее здоровью, но и ее жизни за счет нарушений в системе гемостаза, которые проявляются коагулопатией потребления и геморрагическими осложнениями, а также инфекционно-воспалительными осложнениями [5, 6, 7, 8]. В то же время ряд исследователей обращает внимание на тот факт, что опасность кровопотери нарастает по мере увеличения длительности внутриутробной задержки плодного яйца [9]. Согласно исследованиям, предполагаемым механизмом возникновения коагулопатического кровотечения при НБ является поступление в кровоток матери в результате несостоятельности маточно-плацентарного барьера тромбопластических субстанций плодного яйца. В результате происходит сдвиг в свертывающей системе крови беременной в сторону гиперкоагуляции (хроническая форма синдрома ДВС), а в случае большого и продолжительного поступления гемокоагуляционных субстанций могут развиваться подострая и острая формы ДВС-синдрома [5, 6, 7, 8, 9]. В процессе внутрисосудистого свертывания образуются продукты, обладающие антикоагулянтной, антиагрегантной и фибринолитической активностью – растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) и продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ). Высокое их содержание способно полностью блокировать коагуляцию [5, 7]. Кроме того, поданным В.О. Бицадзе и А.Д. Макацария [5], помимо прямого влияния на свертывание крови, циркуляция повышенной концентраций РКМФ и ПДФФ приводит к ингибированию сократительной деятельности гладкой мускулатуры, что может быть причиной гипотонии матки, рефрактерной к воздействию эндо- и экзогенных окситотических веществ.

Рассматривая иммунную систему пациенток с НБ, следует отметить, что, по результатам исследований различных авторов, в данной группе не обнаруживалось первичных иммунодефицитов [2, 4, 8]. Можно предположить, что нарушения иммунного статуса при НБ могут быть обусловлены

вторичным иммунодефицитом, спровоцированным различными неблагоприятными факторами, среди которых к наиболее значимым относят бактериальные инфекции, стресс, неспецифические инфекционные хронические заболевания, длительный прием лекарственных средств и др. [1, 3, 10].

Цель: изучить состояние систем гемостаза и иммунитета на местном и системном уровнях у женщин с неразвивающейся беременностью.

Материалы и методы исследования. Материалами настоящего исследования послужили клинические, лабораторные данные обследования 80 женщин. Все обследуемые пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 50 пациенток с неразвивающейся беременностью. Группа сравнения ($n = 30$) состояла из женщин с нормально прогрессирующей беременностью, которые желали ее прервать.

Исследование системы гемостаза проводили, применяя иммуноферментный анализ с моно- и поликлональными антителами для количественного определения IL-1 β , IL-6, FNO- α в сыворотке крови, а также в аспирате из полости матки в динамике на фоне лечения. С этой целью применяли наборы для ИФА по определению концентрации IL-1 β (IL-6, FNO- α) фирмы ЗАО «Вектор-БЕСТ». С помощью тест-систем определяли показатели антитромбина-III (АТ-III) по U. Abildgaard и XII-а-зависимого фибринолиза с помощью измерения времени полного лизиса эуглобулиновой фракции.

Результаты исследования и их обсуждение. С целью изучения динамики исследуемых показателей в основной группе и группе сравнения определяли их значения до инструментального удаления плодного яйца, после хирургического вмешательства на 1 и 2 сутки как на местном, так и на системном уровнях (в сыворотке крови и аспирате из полости матки) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Динамика исследуемых показателей системы гемостаза при прерывании беременности с НБ и нормально протекающей беременности в первом триместре гестационного периода в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатели гемостаза в сыворотке крови	Пациентки основной группы ($n = 50$)			Пациентки группы сравнения ($n = 30$)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
АТ-III (%)	140,44 $\pm$ 3,55	139,78 $\pm$ 4,16	138,88 $\pm$ 3,75	100,42 $\pm$ 2,23	101,55 $\pm$ 1,99	100,78 $\pm$ 1,78
XII-а, мин	17,05 $\pm$ 0,94	16,02 $\pm$ 0,81	15,74 $\pm$ 1,00	7,17 $\pm$ 0,58	7,10 $\pm$ 0,27	7,15 $\pm$ 0,54

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей системы гемостаза при прерывании беременности с НБ и нормально протекающей беременности в первом триместре гестационного периода в аспирате из полости матки ($M \pm m$)

Показатели гемостаза в аспирате из полости матки	Пациентки основной группы ($n = 50$)			Пациентки группы сравнения ($n = 30$)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
АТ-III (%)	142,52 $\pm$ 2,25	142,92 $\pm$ 1,86	140,97 $\pm$ 1,99	101,42 $\pm$ 0,27	101,01 $\pm$ 0,38	100,08 $\pm$ 0,51
XII-а, мин	17,08 $\pm$ 0,99	16,11 $\pm$ 1,01	15,98 $\pm$ 1,05	9,01 $\pm$ 0,08	7,09 $\pm$ 0,45	6,87 $\pm$ 0,38

При сравнительном анализе показателей гемостазиограммы, применяемой в ежедневной практике, у пациенток основной группы по сравнению с показателями группы сравнения достоверных отклонений не выявлено ($p > 0,05$).

Проведенный анализ исследования параметров фибринолитической (XII-а-зависимого фибринолиза) и противосвертывающей (АТ-III) систем в сыворотке крови и аспирате из полости матки позволил констатировать, что при мертвом плоде риск развития коагулопатического кровотечения выше, чем при нормально протекающей беременности (табл. 1, 2).

В основной группе у 35 (70 %) из 50 пациенток показатели XII-а-зависимого фибринолиза, АТ-III в сыворотке крови и аспирате из полости матки оставались без изменений, XII-а-зависимый фибринолиз составил в сыворотке крови 16,27 $\pm$ 1,12 мин и 16,39 $\pm$ 1,45 мин в аспирате из полости матки; показатели АТ-III в сыворотке крови составили 139,7 $\pm$ 1,07 % и 142,14 $\pm$ 1,45 % в аспирате из полости матки. У 6 (12 %) пациенток из основной группы данные показатели ухудшились, что свиде-

тельствовало о нарастании напряженности в системе гемостаза и повышении вероятности кровотечения (у этих пациенток были выполнены повторные выскабливания полости матки по поводу кровотечения, эндометрита, гематометры).

В регуляции иммунного ответа важную роль играют цитокины – молекулы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. Было проведено изучение цитокинового профиля у больных с НБ.

Если при нормальном течении беременности (группа сравнения) величина показателя FNO-α, относящегося к классу Th1 цитокинов, составляет $2,96 \pm 0,18$ пг/мл в сыворотке крови и $3,11 \pm 0,64$ пг/мл в аспирате из полости матки [2, 3], то при задержке мертвого плода в матке этот показатель возрастал в основной группе до $8,44 \pm 0,64$ пг/мл в сыворотке крови и до $16,91 \pm 0,93$ пг/мл в аспирате из полости матки. Как следует из представленных данных, во всех случаях нарушения беременности показатель FNO-α статистически значим ($p < 0,05$) (табл. 3, 4). Остановливаясь на механизме неблагоприятного влияния повышенных значений FNO-α на течение беременности, следует отметить, что этот фактор наряду с IL-1 активирует свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион, что и может приводить к его гибели.

Таблица 3

Значения исследуемых показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток с неразвивающейся и нормально протекающей беременностью в первом триместре гестационного периода на фоне лечения ($M \pm m$), (пг/мл)

Показатели провоспалительных цитокинов	Пациентки основной группы (n = 50)			Пациентки группы сравнения (n = 30)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
IL-1β	$3,05 \pm 0,01$	$2,92 \pm 0,02$	$2,58 \pm 0,07$	$2,13 \pm 0,18$	$1,78 \pm 0,32$	$2,12 \pm 0,11$
IL-6	$11,99 \pm 1,04$	$11,02 \pm 0,98$	$11,01 \pm 1,00$	$6,99 \pm 0,32$	$5,42 \pm 0,35$	$5,01 \pm 0,55$
FNO-α	$9,78 \pm 1,08$	$8,45 \pm 0,45$	$7,07 \pm 0,51$	$3,01 \pm 0,23$	$3,08 \pm 0,15$	$2,78 \pm 0,14$

Таблица 4

Значения исследуемых показателей провоспалительных цитокинов в аспирате из полости матки у пациенток с неразвивающейся и нормально протекающей беременностью в первом триместре гестационного периода на фоне лечения ($M \pm m$), (пг/мл)

Показатели провоспалительных цитокинов	Пациентки основной группы (n = 70)			Пациентки группы сравнения (n = 30)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
IL-1β	$11,1 \pm 1,92$	$10,08 \pm 0,99$	$9,99 \pm 0,92$	$2,31 \pm 0,08$	$2,19 \pm 0,12$	$2,25 \pm 0,25$
IL-6	$35,98 \pm 1,21$	$35,78 \pm 1,31$	$36,01 \pm 0,09$	$6,84 \pm 0,39$	$5,02 \pm 0,41$	$4,94 \pm 0,39$
FNO-α	$18,52 \pm 1,24$	$16,99 \pm 0,91$	$15,22 \pm 0,63$	$3,46 \pm 0,27$	$2,87 \pm 0,87$	$2,99 \pm 0,78$

При исследовании провоспалительного цитокина IL-1β отмечено достоверное повышение его концентрации в основной группе больных с НБ относительно показателя при нормальном течении беременности (группа сравнения), который составляет $2,01 \pm 0,21$ пг/мл в сыворотке крови и $2,25 \pm 0,15$ пг/мл в аспирате из полости матки [2, 3]. В основной группе: $2,85 \pm 0,04$ пг/мл на системном уровне и $10,39 \pm 1,28$ пг/мл – на местном уровне. Таким образом, у пациенток основной группы уровень IL-1β в сыворотке крови превышает в 1,5–2 раза, а в аспирате из полости матки в 5 раз показатели в группе сравнения (табл. 3, 4).

При анализе следующего провоспалительного цитокина – IL-6 – выявлено повышение его концентрации у пациенток с НБ по сравнению с показателями здоровых беременных женщин (в норме составляет $5,81 \pm 0,41$ пг/мл для сыворотки крови, $5,6 \pm 0,4$ пг/мл – для аспирата из полости матки) [2, 3]. Отмечено достоверное увеличение уровня IL-6 в основной группе до $11,34 \pm 1,01$ пг/мл в сыворотке крови и до $35,93 \pm 0,87$ пг/мл в аспирате из полости матки (табл. 3, 4).

В результате динамического наблюдения в течение 1 и 2 суток после лечения уровень показателей IL-1β, IL-6 и FNO-α в сыворотке крови и в аспирате из полости матки у 48 (96 %) из 50 пациенток основной группы практически не имели тенденции к каким-либо изменениям, из чего следует,

что риск инфекционно-воспалительных осложнений был достаточно высок. Лишь у 2 (4 %) пациенток были отмечены незначительные сдвиги, носящие недостоверный характер.

Заключение. Анализируя полученные данные, следует отметить, что гибель плода/эмбриона запускает механизмы нарушения гомеостаза и гемостаза в организме, которые могут вызвать ряд патологических изменений и привести к летальному исходу от повышенной кровопотери и/или кровотечения. Кроме того, исследования показали, что уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток основной группы превышает в 2–3 раза, а в аспирате из полости матки – в 5–7 раз показатели у пациенток группы сравнения, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе на местном уровне.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при лечении неразвивающейся беременности целесообразно применять препараты, обладающие не только гемостатическим действием, но и противовоспалительными свойствами, которые способны воздействовать и на цитокиновый профиль как на системном, так и на местном уровнях.

Список литературы

1. Бережная, Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии : стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 26–34.
2. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность : аспекты этиологии. Возможность цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Р. И. Озерова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 2. – С. 13–18.
3. Козлов, В. А. Участие интерлейкина-1 в развитии Th1- и Th2-зависимых вариантов хронической реакции «трансплантат против хозяина» / В. А. Козлов, И. В. Сафронов, О. Т. Кудаева, О. П. Колесникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 8. – С. 185–187.
4. Колесникова, И. К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. К. Колесникова. – Иваново, 2004. – 24 с.
5. Макацария, А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М. : РУССО, 2001. – 703 с.
6. Омаров, С.-М. А. Профилактика кровотечений при неразвивающейся беременности / С.-М. А. Омаров, Ю. И. Магомедов // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 3. – С. 43–46.
7. Brancazio, L. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during early third trimester of pregnancy / L. R. Brancazio, K. A. Roperti, R. Stierer et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 173, № 6. – P. 1240–1245.
8. Cohen, M. Factors regulating trophoblast invasion / M. Cohen, P. Bischof // Gynecol. Obstet. Invest. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 126–130.
9. Morales, W. J. Premature rupture of membranes at < 25 weeks : a management dilemma / W. J. Morales, Th. Talley // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168, № 2. – P. 503–507.
10. Mosmann, T. R. Functions of CD8 T-cell subsets secreting different cytokine patterns / T. R. Mosmann, L. Li, S. Sad // Semin. Immunol. – 1997. – Vol. 9, № 2. – P. 87–92.

Степанян Лусине Вардановна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11; врач акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 25-32-61, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11. e-mail: doc_sinchihin@rambler.ru.