УДК 618.3

С.В. БУКАТИНА, Р.С. ЗАМАЛЕЕВА, Н.А. ЧЕРЕПАНОВА, В.В. ФРИЗИН, Т.В. ПАВЛОВА
Казанская государственная медицинская академия
Казанский государственный медицинский университет
Звениговская ЦРБ, Республика Марий Эл
Волжская ЦРБ, Республика Марий Эл

Особенности содержания регуляторных аутоантител у женщин с урогенитальной инфекцией при осложненной беременности

Букатина Светлана Викторовна
главный врач Звениговской ЦРБ
Республика Марий Эл, г. Звенигово, ул. Ростовщикова, д. 25, тел. 8-961-376-96-05, раб. /факс 8-8364571342

Проведена оценка содержания некоторых регуляторных аутоантител на доклинической стадии гестоза у 96 беременных с инфекциями, передающимися половым путем. Выявлены изменения в содержании ряда аутоантител, предшествующие клинической манифестации гестоза. Высокая инфицированность беременных с гестозом средней и тяжелой степени уреа- и микоплазменной инфекциями и вирусом простого герпеса 2-го типа, а также выявление у них специфических изменений в содержании аутоантител позволяет предположить роль вирусной и бактериальной флоры в качестве индуктора или поддерживающего фактора аутоиммунного процесса при гестозе.

Ключевые слова: беременность, регуляторные аутоантитела, урогенитальные инфекции, гестоз.

S.V. BUCATINA, R.S. ZAMALEEVA, N.A. CHEREPANOVA, V.V. FRIZIN, T.V. PAVLOVA
Kazan State Medical Academy
Kazan State Medical University
Zvenigovo Central Regional Hospital, Republic of Mari El
Volzhsk Central Regional Hospital, Republic of Mari El

Features of the content of regulatory autoantibodies in women with urogenital infection in complicated pregnancies

The evaluation of the content of some regulatory autoantibodies in preclinical stage of preeclampsia in 96 pregnant women with sexually transmitted infections was conducted. The changes in the content of a number of autoantibodies that precede clinical manifestation of preeclampsia was detected. The high infection rate of pregnant women with preeclampsia moderate and severe urea— and mycoplasma infections and herpes simplex virus type 2 as well as identifying their specific changes in the content of autoantibodies suggest their the role of viral and bacterial flora in an inductor or a supporting factor of the autoimmune process in gestosis.

Keywords: pregnancy, regulatory autoantibodies, urogenital infections, and preeclampsia.

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют об участии патологических аутоиммунных процессов в формировании акушерских осложнений. Доказана патологическая роль избыточной продукции аутоантител (ауто-ат) к фосфолипидам [2], нативной и денатурированной ДНК для развития беременности [7]. Проводятся исследования, посвященные различным проблемам иммунопатологии беременности [1, 6]. Тем не менее множество вопросов, касающихся иммунологических аспектов беременности, остается малоизученными. Несмотря на достижения медицины в области акушерства, отмечается рост числа осложнений беременности, в первую очередь гестоза,

особенно его тяжелых форм [4, 5]. Вместе с тем увеличилась и инфицированность беременных вирусной или иной флорой [3], которая может выступать в качестве триггера патологического аутоиммунного процесса [1].

Принимая во внимание важнейшую роль иммунологических механизмов в развитии гестоза, целью нашего исследования явилась оценка содержания некоторых регуляторных аутоантител на доклинической стадии гестоза у беременных с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

Материал и методы

Обследовано 96 беременных, из них 71 пациентка с гестозом: 25 с гестозом тяжелой степени, 22 — средней степени тяжести и 24 — легкой степени и 25 здоровых беременных контрольной группы.

Наряду со стандартными исследованиями, проводимыми в женской консультации, во II триместре беременности с помощью твердофазного иммуноферментного метода ЭЛИ-тест определяли содержание аутоантител класса IgG, связывающихся: с двуспиральной ДНК, β2-гликопротеином I (β2 ГП), аутоантителами к β2-гликопротеину I, суммарными фосфолипидами (СФЛ), белком, участвующим в регуляции процессов межклеточной адгезии — MP-65, белком нервной глии — GFAP, специфическим белком аксонов NF-200, ферментом, участвующим в синтезе вазодилататора NO (NOS), хорионическим гонадотропином человека — ХГЧ, Fc-фрагментами Ig (ревматоидный фактор), маркерами патологии почек (Kim 05-40), тромбоцитопатий (TrM 05-12), васкулопатий (ANCA). Значения ауто-ат от –20 до +20 являются нормальными. Значения от ±40 до ±20 — слабые отклонения от нормы, значения ниже –40 и выше +40 — выраженные отклонения от нормы.

Всем беременным проводился забор мазка из цервикального канала и исследование методом ПЦР на наличие Chlamidia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, ВПГ, определялось наличие в крови Ig к ЦМВИ и ВПГ.

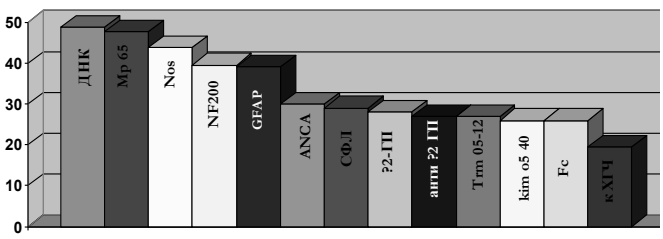
Результаты

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), выявлены у 56 женщин (58%), в 19 случаев (20%) инфекции носили сочетанный характер. Среди беременных с гестозом ИППП были обнаружены у 47 (66%) достоверно чаще (p=0,03), чем у пациенток контрольной группы у 9 (36%). Чаще всего имела место хроническая уреаплазменная инфекция — у 30 (41%) женщин с гестозом, микоплазменная — у 17 (25%), в том числе их сочетание — у 14 (19%), лечение по этому поводу до беременности получали лишь 16 (22%) пациенток. Достоверной разницы в частоте встречаемости мико- уреаплазменной инфекции между беременными с гестозом легкой степени тяжести — 8 женщин (33%) и контрольной группы — 7 (28%) не было, однако в группах с гестозом тяжелой — 20 (80%) и средней — 13 (59%) степени тяжести инфицирование уреа-микоплазмами отмечено достоверно чаще, чем в контроле (p<0,05). Хроническая хламидийная инфекция была диагностирована у 10 (13%) женщин с одинаковой частотой в группах, в связи с чем всем женщинам была проведена антибактериальная терапия во время беременности.

Инфицирование вирусом простого герпеса было установлено у 65 (68%), цитомегаловирусом — у 77 (80%), во всех случаях речь шла только о наличии антител класса IgG в крови. Выявление вируса простого герпеса методом ПЦР в цервикальном канале и/или его клинические проявления были отмечены у 17 женщин (18%). Частота его встречаемости была выше у беременных с гестозом тяжелой — у 9 беременных (36%) и у 6 (27%) средней степени тяжести, что достоверно чаще (p=0,03), чем среди пациенток с гестозом легкой степени — у 2 беременных (8,3%) и контрольной группы — у 1 (4%).

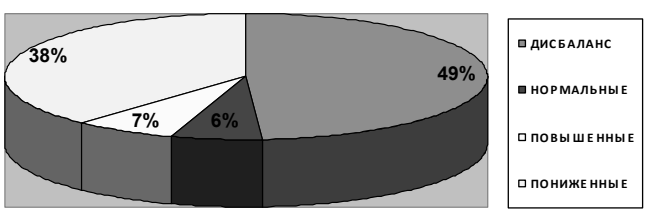
Анализ клинико-иммунологических корреляций у обследуемых беременных выявил, что изменение продукции регуляторных ауто-ат у беременных с последующим развитием гестоза всех степеней тяжести касалось в первую очередь аутоантител к ДНК, MP-65 и NOS и, в меньшей степени, аутоантител к NF-200 и GFAP (рис. 1). Количество вовлеченных в патологический процесс ауто-ат разной специфичности возрастало с нарастанием тяжести гестоза.

Рисунок 1.
Средние уровни регуляторных ауто-ат у беременных с развившимся впоследствии гестозом



Патологические изменения в сывороточном содержании многих ауто-ат встречаются у 94% женщин с гестозом: у 49% беременных с гестозом наблюдался дисбаланс в содержании ауто-ат, у 38% — снижение уровней всех исследуемых аутоантител, у 7% — повышение содержания всех ауто-ат. Лишь у 6% беременных гестоз развился на фоне нормальных уровней всех исследуемых аутоантител (рис. 2). У беременных контрольной группы в 90% отмечались нормальные значения всех ауто-ат.

Рисунок 2.
Соотношение количества беременных с гестозом, развившимся на фоне нормальных и измененных уровней аутоантител

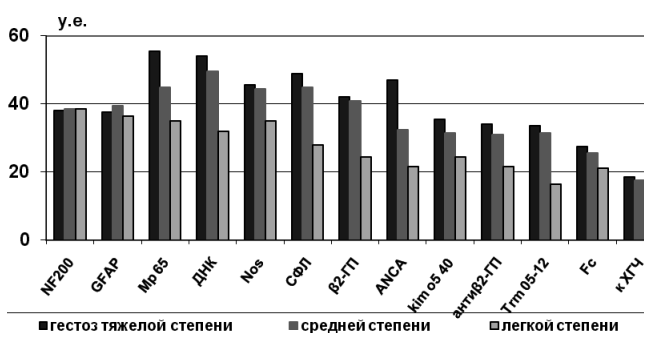


Из всех проведенных исследований ауто-ат во II триместре у беременных с развившимся впоследствии гестозом в 54% отмечались сниженные значения ауто-ат — достоверно чаще (p<0,05) по сравнению с повышенными (18%) и нормальными (24%). Патологическое снижение продукции ряда ауто-ат, выполняющих, по сути, «ассенизаторские функции», сопровождается избыточным накоплением в организме продуктов распада клеток, вызывает хроническую «иммунометаболическую» интоксикацию [1] и, очевидно, является важным признаком, свидетельствующим о повышении риска развития гестоза.

Для большинства женщин с тяжелым (66%) и среднетяжелым (57%) течением гестоза наиболее характерным был дисбаланс уровней ауто-ат. Сниженные значения всех ауто-ат наблюдались у 34%. Для 14 (59%) беременных с гестозом тяжелой и 10 (43%) — средней степени и на фоне пониженных уровней большинства аутоантител было характерно выраженное повы-

шение сывороточного содержания ауто-ат к ДНК, СФЛ, β2-ГП, сочетанное увеличение которых является иммунологическим признаком классического антифосфолипидного синдрома [8]. Характерно, что у всех таких женщин отмечались изменения показателей гемостаза, свидетельствующие о наличии хронического ДВС-синдрома: увеличение содержания РФМК, снижение АЧТВ, повышение индуцированной агрегации тромбоцитов. Клинически эта часть беременных характеризовалась наиболее ранним началом гестоза с развитием таких осложнений, как перинатальная гибель и задержка внутриутробного развития плода, повторяющаяся угроза прерывания беременности. Таким образом, некоторые типы тяжелого и среднетяжелого гестоза могут рассматриваться в качестве варианта течения АФЛ-синдрома. Для большинства беременных (76%) с гестозом тяжелой и средней степени были характерны патологические уровни 7 ауто-ат: к ДНК, MP-65, NOS, СФЛ, β2-ГП, NF-200, GFAP, а для тяжелого гестоза — также и ауто-ат к ANCA (рис. 3). У большинства (86%) беременных, имеющих недостаток или избыток ауто-ат к ANCA, зарегистрированы такие осложнения беременности, как преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, послеродовые кровотечения.

Рисунок 3.
Средние уровни исследуемых уровней ауто-ат при гестозе различной степени тяжести



Для гестоза легкой степени характерно преобладание ($p<0,05$) нормальных уровней разных ауто-ат, отмеченное в 49% случаях. Пониженные уровни встречались достоверно чаще (33%), чем повышенные (18%), но достоверно реже, чем при тяжелом и среднетяжелом течении гестоза ($p<0,05$). Наиболее часто (в 79%) у беременных с развившимся впоследствии гестозом легкой степени встречались патологические уровни 5 ауто-ат: к NF-200, GFAP, NOS, ДНК и MP-65 (рис. 3). Средние значения большинства аутоантител находились в пределах слабых отклонений от нормы (от 40 до 20 у.е.).

Изучение сывороточного содержания ауто-ат у беременных на фоне инфицированности ИППП выявило свои особенности. Так, у беременных с гестозом средней и тяжелой степени тяжести и наличием уреаплазменной и микоплазменной инфекции отмечена более частая ($p<0,05$) встречаемости повышенных уровней ауто-ат к Fc фрагметам Ig G — у 23 (49%) по сравнению с контролем и беременными с гестозом без инфицирования — у 4 (16%). Средние уровни данных ауто-ат не выходили за пределы слабых отклонений от нормы.

В группе с гестозом тяжелой степени среди инфицированных беременных для ауто-ат к ДНК (- 61 у.е.) и Kim 05-40 (- 42 у.е.) были характерны более выраженные отклонения от нормы средних значений (преимущественно снижение) среди беременных инфицированных уреа- микоплазмами в группе с гестозом тяжелой степени ($p<0,05$), по сравнению с контролем и беременными с гестозом без инфицирования (- 40 и - 23 у.е. соответственно).

Сравнение сывороточного содержания уровней ауто-ат у беременных с гестозом на фоне хламидийной инфекции не выявило достоверных отличий в исследуемых группах по сравнению с беременными без хламидийной инфекции ($p>0,05$).

Для беременных с гестозом средней и тяжелой степени на фоне обострения герпетической инфекции во время беременности отмечено выраженное снижение ($p<0,05$) содержания большинства исследуемых аутоантител, в первую очередь антител к ДНК (средние значения составили — 58у.е.), в2-ГП (- 43у.е.), Fc-фрагментам Ig (- 33у.е.), ANCA (- 43 у.е).

Изменения в содержании лишь некоторых из исследованных ауто-ат, предшествующие клинической манифестации гестоза, дают основание говорить о механизмах гестоза не столько в абстрактных терминах «генерализованной иммуноактивации» или «генерализованной иммуносупрессии», сколько о вполне определенных иммуномолекулярных нарушениях как фрагментах патогенеза этого осложнения.

Учитывая достоверно более высокую инфицированность беременных с гестозом средней и тяжелой степени уреа- и микоплазменной инфекцией и вирусом простого герпеса, а также выявление у них специфических изменений в содержании аутоантител, можно предположить роль вирусной и бактериальной флоры в качестве индуктора или поддерживающего фактора аутоиммунного процесса, что требует дальнейшего исследования и накопления доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А.Б. Полетаев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 208 с.

2. Радзинский В.Е. Иммунологические и генентические предикторы гестоза и СЗРП / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.В. Златовратская, Ч.Г. Гагачев, А.Н. Хахва // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза, 2004. — Москва. — С. 187-188.

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

4. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика / В.Н. Серов // Фарматека, 2006. — № 1. — С. 34-39.

5. Шляхова И.Ю. Прогнозирование и профилактика развития гестоза у беременных с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис. … докт. мед. наук / И.Ю. Шляхова. — Волгоград, 2004. — 21 с.

6. Dechend R. Agonistic antibodies directed at the angiotensin II, AT1 receptor in preeclampsia / R. Dechend, V. Homuth, G. Wallukat // J. Soc. Gynecol. Investig., 2006. — V. 13 (2). — P. 79-86.

7. Holzgreve W. The predictive value of fetal DNA in maternal circulation and insights into the etiology of pre-eclampsia / Holzgreve W., Zhong XY., Hahn S // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза, 2004. — Москва. — С. 254.

8. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled / Y. Shoenfeld // Trends in Immunology, 2003. — V. 24 (1). — P. 5-7.