

Methods of research: ELI-P-test allowing to determine in serum levels of natural autoantibodies to protein — regulators of embryogenesis.

The results of research have shown, that persisting genital infection is associated with reduced production of embryotropic autoantibodies, and autoimmune processes are associated with increased production of autoantibodies. The deviation in the specified autoantibodies levels can serve as indication to immunocorrective therapy.

УДК 618.36-008.64-092:612.017.1

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭМБРИОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ

В.Е. РАДЗИНСКИЙ, Т.В. ГАЛИНА, Н.Т. ХАХВА

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

В.А. СОБОЛЕВ, С.Г. МОРОЗОВ, Ю.В. КРЫЛОВА, А.Н. ПРОЦЕНКО

Городская клиническая больница № 29
Отделение клинической и экспериментальной иммунологии
Госпитальная пл., 2, 111020 Москва, Россия

Разработка методов ранней диагностики плацентарной недостаточности (ПН) является одной из важных задач современного акушерства. Целью данной работы был поиск корреляций между сывороточным содержанием эмбриотропных аутоантител (за-АТ) к ОБМ, белкам S100, АСВР 14/18, МР65 у женщин в первом и начале второго триместра беременности и развитием ПН. Определение указанных за-АТ проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Диагностику ПН проводили с помощью УЗИ плода и экстраэмбриональных структур, доплеровского исследования кровотока в фетоплацентарной системе, кардиотокографии, определения содержания в крови гормонов фетоплацентарного комплекса. При анализе течения беременности 167 женщин установлено, что чем более выражены изменения содержания за-АТ, тем чаще наблюдается развитие ПН: от 9,5% случаев при нормальном содержании за-АТ до 81,3% случаев при выраженных отклонениях уровней за-АТ. Показано, что основными причинами, приводящими к изменениям уровней за-АТ, являются инфекции, эндокринные нарушения, аутоиммунные процессы и т. д. После проведения курса терапии выявленной патологии у дополнительно обследованных 164 беременных (срок гестации от 5 до 15 нед.) имелась достоверная тенденция к нормализации уровней за-АТ и снижению частоты развития ПН. Был сделан вывод, что раннее выявление групп риска развития ПН по содержанию за-АТ и проведение соответствующих лечебно-профилактических мероприятий способствуют снижению частоты развития ПН.

Среди различных осложнений беременности особое место занимает плацентарная недостаточность (ПН), которая приводит не только к увеличению перинатальной смертности, но и к рождению детей с различными нарушениями физического, нервно-психического развития, повышению соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и детей первого года жизни [2, 5]. В арсенале у акушеров-гинекологов имеется достаточное количество методов исследования фетоплацентарного комплекса (ФПК), однако они мало информативны при клинически невыраженных формах ПН, тогда как лечение ПН эффективно только на ранних стадиях патологического процесса [2, 3, 6—8]. При наличии клинически выраженного синдрома все мероприятия направлены на поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов, пролонгирование беременности до оптимального срока родоразрешения. В настоящее время не существует методов ранней параклинической диагностики ПН, и их разработка остается одним из значимых направлений современного акушерства.

В последнее время описан ряд регуляторных эмбриотропных аутоантител (за-АТ) [4], поддержание физиологических концентраций которых в крови является одним из условий нормального развития эмбриона и плода. Степень отклонения содержания данных за-АТ коррелирует с частотой различных неблагоприятных исходов беременности. А так как такие исходы часто связаны с развитием ПН, есть основания полагать, что имеется взаимосвязь между сывороточным содержанием за-АТ и развитием ПН.

Целью настоящего исследования было изучение возможности прогнозирования развития ПН и оценка эффективности лечебных мероприятий по ее профилактике с помощью определения содержания за-АТ к основному белку миелина (ОБМ), белкам S100, АСВР 14/18 и МР65 у женщин на сроках гестации от 5 до 15 недель.

Материал и методы исследования. Обследована 331 женщина в возрасте от 17 до 43 лет. Все женщины имелиотягощенный акушерско-гинекологический анамнез (анти-, интра- или постнатальная гибель плода в анамнезе, привычное невынашивание беременности, рождение детей с пороками развития, гипотрофия плода, гестоз при предыдущих беременностях, медицинские аборт, хронический сальпингофорит, миома матки, эндометриоз, бесплодие).

Определение уровня за-АТ к ОБМ, S100, АСВР 14/18 и МР65 в сыворотке крови проводили всем беременным на сроках гестации от 5 до 15 нед. с помощью стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) [1]. После проводимого курса лечения тестирование проводили и на более поздних сроках гестации. Результат оценивали в процентах относительно реакции эталонной сыворотки, выраженной в единицах оптической плотности. В зависимости от величины сывороточной иммунореактивности за-АТ к одному или нескольким из указанных антигенов женщины были разделены на 5 классификационных групп (табл. 1). Чем более выражены отклонения иммунореактивности за-АТ, тем выше номер классификационной группы. Кроме того, каждая классификационная группа была дополнительно подразделена на две подгруппы: с гиперреактивностью и гипореактивностью за-АТ.

Кроме определения сывороточного уровня за-АТ и стандартного обследования при беременности, проводили следующие исследования.

Таблица 1

Содержание за-АТ к ОБМ, S100, АСВР 14/18 и МР65 у женщин различных классификационных групп

Классификационная группа	Содержание за-АТ к одному или нескольким белкам: ОБМ, S100, АСВР 14/18 и МР65 (в % относительно реакции эталона)
1 — норма	от -15 до 40
2 — слабые отклонения	от -25 до -15; от 40 до 65
3 — умеренные отклонения	от -45 до -25; от 65 до 100
4 — выраженные отклонения	от -65 до -45; от 100 до 150
5 — резкие отклонения	менее -65; более 150

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обследовали на наличие хламидий, микоплазмы, уреаплазмы, гарднерелл, вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса папилломы человека (ВПЧ) (наборы фирмы «Литех», Россия). Проводили бактериоскопию и посев на питательные среды выделений из влагалища и шейки матки. Серологическое исследование крови на содержание антител классов М и G к ВПГ, ЦМВ, хламидиям, определение

содержания в моче энтеровирусов проводили методом ИФА с помощью наборов Вектор-Бест-Европа, Россия.

Антитела-маркеры аутоиммунных процессов (волчаночный антикоагулянт, антитела к ХГЧ, антитела к фосфолипидам) определяли с помощью наборов фирм Вектор-Бест-Европа, Россия; Sigma, США.

Определение содержания гормонов ФПК (альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ, плацентарный лактоген, эстриол, прогестерон) в периферической крови проводили методами ИФА и радиоиммунного анализа с помощью наборов фирм Алкор-Био, Вектор-Бест-Европа, Россия. Проводилась оценка свертывающей системы крови.

Всем беременным проводили УЗИ плода и экстраэмбриональных структур до 10 нед., в 20—22 нед., 30—31 нед. и 38—40 нед. беременности, доплеровское исследование кровотока в сосудах плода, плаценты и пуповины, а также дополнительно в другие сроки при наличии акушерских показаний. Кардиотокографию (КТГ) плода проводили с 31 нед. гестации от 2 до 4 раз в зависимости от показаний.

Все беременные наблюдались акушером-гинекологом и обследованы эндокринологом.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Использован метод множественного сравнения; метод наименьшей значимой разности (LSD test).

Результаты исследования и обсуждение. Задачей первого этапа исследования являлось изучение корреляции между сывороточным содержанием за-АТ и развитием ПН. С этой целью было проанализировано течение беременности 167 женщин различных классификационных групп, которым проводили исследование указанных за-АТ. В сроке гестации от 5 до 15 нед. отобрано примерно одинаковое количество беременных, относящихся к различным классификационным группам.

В табл. 2 представлена частота развития ПН у женщин различных классификационных групп.

Из табл. 1 видно, что частота развития ПН возрастает с увеличением отклонений уровней за-АТ, т. е. имеется корреляция между сывороточным содержанием за-АТ и развитием ПН. В тех случаях, когда была диагностирована ПН, проводилась общепринятая терапия.

Таблица 2

Частота развития ПН в зависимости
от степени отклонения сывороточного уровня за-АТ

Группы		Количество беременных	Беременные с ПН [абс., %]
к1		21	2 (9,5)
к2	+	19	4 (21,1)
	-	21	4 (19,0)
к3	+	18	8 (44,4)
	-	20	7 (35,0)
к4	+	17	11 (64,7)
	-	18	10 (55,5)
к5	+	17	15 (88,2)
	-	16	13 (81,3)

Примечание: + — гиперреактивность; - — гипореактивность.

В группах 4 и 5 преобладали субкомпенсированная и декомпенсированная формы ПН, т. е. задержка внутриутробного развития плода по симметричному или асимметричному типу по данным УЗИ в 14,7% (асимметричная форма задержки развития плода наблюдалась чаще — в 80,0% случаев), несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку — в 82,4%, выраженное многоводие или маловодие — в 58,8%, самопроизвольный аборт — в 16,2%, преждевременные роды — 19,1% случаев. По данным КТГ — умеренные или выраженные

нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы. В группе 4 произошел 1 случай антенатальной гибели плода на сроке 35 нед., в группе 5 — 2 аналогичных случая на сроках 30 и 34 нед. беременности. Таким образом, чем более выражены изменения в системе за-АТ, тем чаще наблюдается и более выражена ПН.

Учитывая, что отклонения уровней за-АТ обязательно связаны с какими-либо неблагоприятными факторами [4], было решено провести клинико-лабораторное обследование дополнительно отобранных беременных различных классификационных групп для выявления основных причин, приводящих к изменениям уровней сывороточного содержания за-АТ, и проведения необходимых лечебно-профилактических мероприятий.

На втором этапе 164 беременные также были разделены на 5 классификационных групп, в зависимости от сывороточного уровня содержания за-АТ (табл. 3).

Таблица 3

Изменения сывороточного уровня за-АТ и частота развития ПН
после проведенного курса этиопатогенетического и симптоматического лечения

Группы		Кол-во беременных до лечения	Кол-во беременных после лечения	Беременные с ПН [абс., %]
к1		—	25	3 (13,6)
к2	+	22	43	4 (16,7)
	-	24	48	6 (28,6)
к3	+	21	14	5 (26,3)
	-	19	19	9 (39,1)
к4	+	23	6	9 (45,0)
	-	20	8	10 (58,8)
к5	+	17	—	9 (50,0)
	-	18	1	—

Примечание: $p < 0,05$; + — гиперреактивность; - — гипореактивность.

При обследовании 164 беременных было выявлено, что у 39 из них (23,7%) имелись заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь), у 24 (14,6%) — заболевания мочевыделительной системы (хронический или гестационный пиелонефриты, цистит), у 70 (42,7%) — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, колит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, геморрой), у 18 (10,9%) — заболевания легких и бронхов (хронический бронхит, пневмония, бронхиальная астма), у 21 (12,8%) — заболевания печени и желчного пузыря (хронический холецистит, носительство гепатитов В или С), у 82 (50,0%) — эндокринные заболевания (узловой зоб, гипо- или гипертиреоз, диффузное увеличение щитовидной железы, аденогенитальный синдром, нейрообменно-эндокринный синдром, ожирение, сахарный диабет I или II типа), 63 беременные (38,4%) страдали заболеваниями ЛОР-органов (хронический тонзиллит, гайморит, фарингит, ларингит, отит среднего уха).

При обследовании беременных на наличие урогенитальной инфекции выявлено, что у 151 из них (92,1%) имеется бактериальная, вирусоподобная или вирусная инфекция в виде монокультуры или ассоциированная. Чаще наблюдались ассоциации вирусно-бактериальные (ЦМВ + ВПГ + энтеро 68—71 + коксаки + хламидии и/или уреоплазмы, а также ЦМВ + ВПГ + энтеро 68—71 + коксаки + *Escherichia coli* и/или *Staphylococcus aureus*), которые обнаружены у 122 беременных (74,4%). У 47 беременных (28,7%) отмечалось повышение уровней маркеров аутоиммунных процессов, у 27 (16,5%) были выявлены незначительные нарушения в системе гемостаза.

После обследования провели курс лечения выявленной патологии, а затем повторно определяли уровни за-АТ.

Лечение бактериальной и вирусоподобной инфекции проводилось с помощью антибиотиков широкого спектра действия (вильпрафен, ровамицин и др.), лечение вирусной инфекции ограничивалось применением иммунокорректирующих препаратов (иммуноглобулин нормальный человеческий, иммуноглобулин с антигерпетической активностью, октагам, виферон), причем иммунокорректирующая терапия проводилась только в случае гипореактивности исследуемых за-АТ. Для нормализации микробиоценоза рекомендовалось применение эубиотиков (ацилакт, бифидумбактерин). Коррекция аутоиммунных процессов проводилась глюкокортикоидными препаратами (метипред, дексаметазон), антиагрегантами и антикоагулянтами (курантил, трентал, аспирин, гепарин, фраксипарин), соответствующая коррекция гормональных нарушений. При необходимости привлекались врачи смежных специальностей (терапевты, урологи, кардиологи, эндокринологи, хирурги).

При диагностированной ПН проводилась терапия, направленная на улучшение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока (курантил, трентал, эуфиллин), интенсификацию газообмена, коррекцию метаболических и обменных процессов (витамин В6, кокарбоксилаза, фолиевая кислота, глутаминовая кислота, метионин, глюкоза, рибоксин, оротат калия), усиление антиоксидантной защиты (витамин Е, аскорбиновая кислота), нормализацию сократительной деятельности матки (гинипрал, партусистен, бриканил, сернокислая магнезия).

Изменения сывороточного уровня за-АТ после лечения и частота развития ПН у обследуемых 164 женщин отображены в табл. 3.

Следует отметить, что выявленная ПН в основном была отнесена к легкой степени (компенсированная ПН) — 46 случаев из 55.

Из табл. 3 видно, что после проведения адекватных лечебно-профилактических мероприятий наблюдается положительная динамика изменения иммунореактивности и частота развития ПН достоверно ниже. Основываясь на результатах проведенного исследования, можно сделать вывод, что развитие ПН сопряжено с сывороточным содержанием за-АТ. И чем ранее были выявлены группы риска развития ПН, основные причины отклонения содержания за-АТ и проведены лечебно-диагностические мероприятия, тем реже наблюдалось развитие ПН. Есть основания полагать, что внедрение данного подхода в алгоритм ведения беременности позволит снизить частоту возникновения ПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вабищевич Н.К. Естественные антитела к белкам ОБМ, S100, асвр. 14/18 и МР 65 в регуляции и развитии эмбриона и плода / Дисс. к. м. н. — М., 2000.
2. Вихляева Е.М., Асымбекова Г.У., Бадоева Ф.С., Закирова Н.И. Рациональная тактика ведения беременных и родов в профилактике перинатальной заболеваемости и смертности // Вестник АМН СССР, 1990; 7:18-23.
3. Мурашко Л.Е., Бадоева Ф.С., Асымбекова Г.У., Павлович С.В. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности // Акуш. и гин., 1996; 4: 43—45.
4. Полетаев А.В., Вабищевич Н.К., Морозов С.Г. Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-систем ELI-P для прогноза развития эмбриона и плода и рождения здорового либо аномального ребенка. Российский патент № 2107913 от 27 марта 1998 г.
5. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: Изд-во РУДН, 2001. — 276 с.
6. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. — 272 с.

7. Сидорова И.С., Макаров И.О. Акушерские факторы гипоксических повреждений плода и тактика родоразрешения // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1995; 40: 2, с. 25—31.
8. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность, клинико-диагностические аспекты. — М.: Знание-М, 2000, с. 90—92.
9. Wallenburg H.C. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches. — Triangle, 1990; 29: 4, p. 326—356.

THE PROGNOSIS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY DEVELOPMENT BY THE MEASUREMENT OF EMBRIOTROPIC AUTOANTIBODIES CONTENTS

V.E. RADZINSKY, T.V. GALINA, N.T. KHAKHVA

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Russian University of Peoples' Friendship
Miklukho-Maklaya str., 8, Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia

V.A. SOBOLEV, S.G. MOROZOV, J.V. KRYLOVA, A.N. PROTSENCO

Clinical hospital № 29
Department of clinical and experimental immunology
Gospitalnaya sq., 2, 111020 Moscow, Russia

The development of early diagnostic methods of placental insufficiency (PI) is one of the important tasks in modern obstetrics.

The purpose: to find the correlations between the development of PI and contents of embriotropic autoantibodies (et-AB) to proteins MBP, S100, ACBP 14/18, MP-65 in women's organism at the first and the beginning of second trimester of pregnancy.

Diagnostics of PI was carried out with the help of Ultrasound investigation of of fetus and extraembryonal structures, bloodflow dopplerometry in feotoplacental system, cardiotocography, measurment of blood contents feotoplacental system's hormones.

We analysed 167 pregnancies and established, that the changes in contents of et-AB are more expressed, the more often the PI development is observed.

Was shown, that the basic reasons resulting in et-AB levels changes are infections, endocrinological infringement, autoimmune processes etc. After therapy of the revealed pathology at additionally investigated 164 pregnant (gestational age from 5 up to 15 weeks) there was an authentic tendency to normalization of et-AB levels and decrease of PI frequency.

The conclusion: early revealing of risk groups by PI development under the contents эа-AT and realization of the appropriate preventive measures promote the decrease of frequency of PI development.

УДК 618. 14-006. 5-092:612. 017. 1

ЭМБРИОТРОПНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА У БОЛЬНЫХ С ВНУТРЕННИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

О.Т. ЛОБАНОВА, В.Е. РАДЗИНСКИЙ, И.М. ОРДИЯНЦ,
Н.Ю. ГРИГОРЬЕВА, Л.Д. ОРАЗМУРАДОВА

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

Изучены особенности состояния иммунной системы у женщин, страдающих внутренним эндометриозом путем определения уровня естественных эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови при помощи «ЭЛИ-П-Теста» (ELISA-detected Probably of pathology). Обследовано 35 пациенток репродуктивного возраста, которые составили 2 группы: 16 женщины с диагнозом «внутренний эндометриоз» и 19 — с сочетанием внутреннего эндометриоза и миомы матки. Результаты исследования показали наличие изменений в