

ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Светлана Викторовна Букатина¹, Розалия Семеновна Замалева³,
Наталья Александровна Черепанова^{1*}, Владимир Владимирович Фризин²,
Венера Камильевна Лазарева¹

¹Волжская ЦРБ, Республика Марий Эл, ²Казанская государственная медицинская академия,
³Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Проведена оценка прогностической значимости некоторых регуляторных аутоантител-маркеров в генезе возникновения кровотечений во время беременности и в родах. На сроке 32–35 недель определялось сывороточное содержание регуляторных аутоантител у 62 беременных группы риска развития кровотечений. Выявлены особенности содержания регуляторных аутоантител у беременных группы риска развития акушерских кровотечений как с физиологической кровопотерей в родах и послеродовом периоде, так и при массивной и патологической кровопотере.

Ключевые слова: регуляторные аутоантитела, беременность, кровотечения, нарушения иммунорегуляции, антифосфолипидный синдром.

EVALUATION OF THE REGULATORY AUTOANTIBODIES FOR PREDICTION OF OBSTETRIC HEMORRHAGE

S.V. Bukatina¹, R.S. Zamaleeva³, N.A. Cherepanova^{1*}, V.V. Frizin², V.K. Lazareva¹

¹Volzhsk Central Hospital, Republic of Mari El, ²Kazan State Medical Academy, ³Kazan State Medical University

Summary

Conducted was a prognostic significance of certain regulatory autoantibody markers in the pathogenesis of bleeding during pregnancy and childbirth. At the period of 32–35 weeks of pregnancy determined was the serum content of regulatory autoantibodies in 62 pregnant women at risk of developing bleeding complications. Determined were the peculiarities of the content of regulatory autoantibodies in pregnant women at risk of obstetric haemorrhage with the physiological blood loss during childbirth and the postpartum period, as well as with massive blood loss and pathological hemorrhage.

Key words: regulatory autoantibodies, pregnancy, bleeding, disorders of immune regulation, antiphospholipid syndrome.

Частота маточных кровотечений составляет в среднем 2–3% от общего числа родов и в последнее десятилетие имеет некоторую тенденцию к снижению, однако количество массивных кровопотерь не уменьшается. Более 2/3 кровопотерь, в том числе угрожающих жизни, связано с нарушениями в системе гемостаза [1, 2, 3, 9]. Акушерские кровотечения составляют 20–25% случаев фатальных исходов у рожениц и родильниц [1, 9], что диктует необходимость дальнейшей разработки современных методов прогнозирования и профилактики кровотечений [10].

Целью настоящей работы являлась оценка прогностической значимости некоторых регуляторных маркерных аутоантител (ауто-Ат) в генезе возникновения кровотечений во время беременности и в родах.

Были обследованы 25 здоровых беременных и 321 беременная из группы риска по развитию акушерских кровотечений. У 197

из них при данной беременности выявились нарушения гемостаза, АФЛ синдром, гестоз, антенатальная гибель плода, отягощенный акушерский анамнез, а у 124 женщин была нарушена сократительная способность матки в родах и послеродовом периоде. Из 321 беременной после стандартизации групп для обследования были отобраны 149. Основную группу составляли 62 пациентки, у которых возникли кровотечения в родах и послеродовом периоде: 30 беременных с массивной кровопотерей вошли в I подгруппу, 32 с патологической кровопотерей – во II. Объем кровопотери в I подгруппе варьировал от 1300 до 3000 мл (в среднем 1740 мл), во II – от 600 до 1200 мл (в среднем 750 мл). Группу сравнения составляли 62 беременные с риском развития кровотечений, у которых кровопотеря в родах была физиологической и варьировала от 150 до 800 мл (в случае кесарева сечения) и составляла в среднем 370 мл. У 25 беременных контрольной группы беременность и роды протекали без осложнений, объем кровопотери колебался

* Автор для переписки: nat26@list.ru

от 150 до 600 (в среднем 240 мл). Пациентки с кровотечениями, возникшими вследствие травм родовых путей во время родов, нарушений сократительной деятельности матки в результате инфекции (хориоамнионита), пороков развития, миом, дефектов последа и его отделения, из обследования были исключены.

У всех беременных проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям, расширенное исследование коагулограммы и тромбоцитарного гемостаза в динамике. Кроме того, на сроках 34 – 36 недель беременности и в родах у всех женщин с помощью твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание антинейтрофильных цитоплазматических антител ANCA (маркер васкулопатий), антител, связывающихся с белками тромбоцитов (маркеры тромбоцитопатий TgM-001-15, TgM-008-10, TgM-015-12), двуспиральной ДНК, главным фосфолипидсвязывающим белком сыворотки крови β 2-гликопротеином I (β 2-ГП), суммарными фосфолипидами (СФЛ), Fc-фрагментами IgG (ревматоидный фактор) с помощью стандартных наборов иммунореагентов ЭЛИ-Тест (производитель МИЦ «Иммункулус», г. Москва) на 96-луночных полистироловых планшетах, согласно инструкции к наборам ЭЛИ-тест, утвержденной МЗ РФ (2004). У здоровых беременных уровень аутоантител находится в диапазоне от -20 до +10 у.е.

Достоверной разницы в отягощении соматического анамнеза по таким заболеваниям, как воспалительная патология нижних отделов мочеполовой системы, обменные и эндокринные нарушения, у пациенток как основной группы, так и группы сравнения и контроля не было ($p > 0,1$). В то же время частота экстрагенитальных заболеваний (хронический пиелонефрит, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, хронический тонзиллит, хронический гастрит) наблюдалась в контрольной группе реже, чем в группе сравнения и основной ($p < 0,05$). В основной группе беременность часто осложнялась анемией – в 38 (73%) случаях, отеками – в 16 (30,7%), угрозой прерывания беременности – в 11 (21,1%), пиелонефритом – в 9 (17,3%), рецидивирующим кольпитом – в 22 (42,%). В группе сравнения также нередко развивались такие осложнения, как угроза прерывания беременности – у 12 (23%), анемия – у 43 (83%) и рецидивирующий кольпит – у 14 (27%) женщин. Гестоз различной тяжести был у 25 (57%) и 20 (38%) женщин

соответственно. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наблюдалась в 15 (28,5%) случаях в основной группе. Антенатальная гибель плода констатирована у 7 (13%) женщин основной группы, у 6 из них в связи с преждевременной отслойкой плаценты. В группе сравнения антенатальная гибель плода произошла у 4 (7,7%) беременных. В контрольной группе настоящая беременность осложнилась анемией у 4 (16%), угрозой выкидыша у 2 (8%), кольпитом у 3 (12%) женщин. Через естественные родовые пути были родоразрешены 75 (58%) женщин: в основной группе – 22 (42%), в группе сравнения – 30 (57%), в контрольной – 23 (92%). Массивная кровопотеря развивалась на фоне наиболее выраженных сдвигов в содержании аутоантител. У женщин контрольной группы, отличавшихся нормальным течением гестационного процесса, в подавляющем большинстве случаев (94%) содержание всех исследованных аутоантител было в пределах физиологической нормы, и лишь в 6% случаев отмечались их слабые отклонения. Для большинства (95%) беременных, у которых в последующем возникло кровотечение, наиболее характерным было развитие дисбаланса в содержании разных аутоантител. При этом содержание преобладающей части аутоантител находилось ниже нормы.

Из данных 372 анализов аутоантител, проведенных в ходе обследования пациенток с кровотечениями, 140 (38%) показали снижение относительно условной нормы, что в первую очередь касалось аутоантител к Tgm (96%), причем в большинстве случаев отмечались значительные отклонения от нормы. Известно, что баланс большинства аутоантител обеспечивает постоянство клиренса организма и устранение интоксикации продуктами естественного катаболизма [8, 11]. В этой связи логичны представления о том, что патологическое снижение продукции аутоантител неизбежно сопровождается избыточным накоплением в организме продуктов распада клеток. Последнее, в свою очередь, способно вызвать медленно прогрессирующую хроническую «иммунометаболическую» интоксикацию организма [4], которая неизбежно оградится на работе печени, почек, сосудов, других органов и систем беременной и может иметь прямое отношение к патогенезу и проявлениям акушерских осложнений. 28% (104) аутоантител у пациенток с кровотечениями имели повышенную концентрацию, прежде всего аутоантитела к СФЛ у 35 (56%) беременных, причем у 26

(42%) из них значительно отклонялись от нормы. Нами установлена прямая корреляция между уровнями аутоантител к СФЛ и объемом кровопотери ($r = +0,45$) [2]. Кроме того, у 27 (39%) беременных отмечалось незначительное повышенное содержание аутоантител к β 2-ГП, ANCA ДНК, Fc-фрагментам Ig. Высокий уровень содержания в сыворотке крови различных аутоантител отражает избыточную поликлональную активацию иммунной системы [6] и является весьма неблагоприятным прогностическим признаком в плане финального исхода гестационного процесса. В 34% случаев содержание антител в сыворотке крови беременных с кровотечениями было в пределах нормы, особенно аутоантител к β 2-ГП (у 52%), Fc-фрагментам Ig (у 50%), ANCA (у 50%) [2].

У всех беременных с массивными кровотечениями имелись изменения как в содержании, так и в балансе аутоантител. Наиболее характерным был дисбаланс уровней аутоантител в I подгруппе (у 97%). На фоне дисбаланса содержание аутоантител к TgM было ниже выраженных отклонений от границ нормы у 90% беременных [2]. Средняя концентрация антител в сыворотке крови составила 59 усл. ед. Патологически превышали границы нормы прежде всего аутоантитела к СФЛ, что было характерно для 26 пациенток (87% от числа беременных I подгруппы). У 8 (27%) беременных оно сочеталось с повышенным содержанием аутоантител к β 2-ГП и ДНК, что является иммунологическим признаком классического антифосфолипидного синдрома [12]. У всех женщин обнаруженной популяции отмечались изменения со стороны показателей гемостаза, свидетельствовавшие о наличии хронического синдрома ДВС: это увеличение содержания РФМК, Д-димера, гиперфибриногемия, повышение индуцированной агрегации тромбоцитов. Клинически для этих беременных было характерно развитие таких осложнений, как гестоз, перинатальная гибель и задержка внутриутробного развития плода, повторявшаяся угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка плаценты ($p < 0,05$). Таким образом, часть массивных кровотечений развивалась на фоне АФЛ синдрома.

При патологической немассивной кровопотере в родах (II подгруппа основной группы) изменения в содержании аутоантител были выявлены у 94% женщин. Из 192 проведенных исследований в 58 (30%) случаях концентрация аутоантител была снижен-

ной, у 48 (25%) — повышенной, у 86 (45%) — нормальной, т.е. нормальные значения аутоантител в этой подгруппе встречались чаще, чем у женщин с массивной кровопотерей ($p = 0,00001$), хотя реже, чем в контрольной группе ($p = 0,0004$). Наиболее часто отмечалось патологическое снижение уровня аутоантител к TgM у пациенток с патологической кровопотерей (у 94%). Патологически сниженные уровни аутоантител к TgM с одинаковой частотой встречались и при массивной, и при патологической кровопотере (в 100 % и 94% случаев соответственно), но средние показатели во II подгруппе были меньше, чем в I (59 усл. ед.), хотя также находились за границей выраженных отклонений от нормы (42 усл. ед.). Незначительно измененные уровни аутоантител к ДНК отмечались также существенно реже ($p = 0,026$), чем в I подгруппе, — у 59% пациенток против 80% при массивных кровотечениях. Средние уровни аутоантител к ANCA и β 2-ГП у пациенток с патологической кровопотерей, как правило, были в пределах небольших отклонений от нормы (от ± 20 до ± 40 усл. ед.).

Таким образом, при выраженном уже в III триместре снижении у беременных концентрации аутоантител к TgM можно было прогнозировать в последующем развитие патологической немассивной кровопотери в родах и послеродовом периоде в большинстве случаев. Для остальных 5 аутоантител изменения сохранялись в пределах слабых отклонений от нормы (от -20 до -40 и от +10 до +40). Разнонаправленный характер изменений содержания аутоантител в группе сравнения объяснялся разнообразием в ней сопутствующей патологии, однако отличительной особенностью характера иммунных отклонений являлось то, что для аутоантител к TgM были наиболее характерны нормальные значения ($p = 0,0007$), а их изменения в большей степени выражались повышением содержания, причем в пределах незначительных отклонений от нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений // Ж. акуш. женс. бол.— 2008.— Т.7.— Вып.3.— С. 3—12.
2. Замалева Р.С., Букатина С.В., Черепанова Н.А. Новые подходы к оценке риска развития кровотечений в родах // Мед. альман. — 2010.— №4 (13).— С.121—125; электронная версия: <http://www.medalmanac.ru/file.php?id=590>
3. Национальное руководство по акушерству / Кулаков В.И., Айламазян Э.К., Радзинский В.Э. и др. —

М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 678 с.

4. *Полятев А.Б.* Клиническая и лабораторная иммунология. — М.: Мед. инф. агентство, 2007. — 226 с.

5. *Серов В.Н.* Профилактика материнской смертности // Росс. мед. ж. — 2008. — Т. 16. — № 1. — С. 3–7.

6. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: Медицина, 2001.— 704 с.

7. *Мальцева Л.И., Зефирова Т.П.* Профилактика и лечение послеродовых акушерских кровотечений / Инф. письмо.— Казань:КГМА, 2009.— 32 с.

8. *Cohen I.R., Young D.B.* Autoimmunity, microbial immune and the immunologica homunculus // Immunol. Today. — 1998. —Vol. 12. — P. 105–110.

9. *Francois K.E., Foley M.R.* Postpartum hemorrhage // Obstetrics. — 2007—Vol. 5.— P. 18.

10. *Hall D.R.* Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy // Semin. Perinatol. — 2009. — Vol.33(3). — P. 189–195.

11. *Shoenfeld Y.* Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled // Trends Immunol. — 2003. — Vol. 24(1). — P. 5–7.

УДК 616.8:002.6:036.15:07:08

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЛАТЕНТНЫМ СИФИЛИСОМ

*Олег Владимирович Колоколов**, *Илья Иванович Шоломов*, *Андрей Леонидович Бакулев*,
Ольга Вячеславовна Смирнова, *Анжелика Михайловна Колоколова*

Саратовский государственный медицинский университет

Реферат

Обследовано 133 пациента с латентным сифилисом на предмет выявления у них неврологического дефицита. У 87,2% пациентов обнаружены симптомы поражения нервной системы. Дано подробное описание клинической картины выявленного у больных нейролюэса с анализом факторов риска. Адекватная своевременная диагностика и строгий клинический, серологический и рахилогический контроль позволяют повысить эффективность лечения больных сифилисом нервной системы.

Ключевые слова: сифилис, нервная система, нейросифилис, нейропротективная терапия, мексидол.

NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH LATENT SYPHILIS

*O.V. Kolokolov**, *I.I. Sholomov*, *A.L. Bakulev*, *O.V. Smirnova*, *A.M. Kolokolova*

Saratov State Medical University

Summary

Examined were 133 patients with latent syphilis to identify their neurological deficits. In 87.2% of patients found were symptoms of the nervous system disturbances. Given was a detailed description of the clinical picture of the diagnosed neurosyphilis in these patients with an analysis of the risk factors. Adequate timely diagnosis and strict clinical and serological control will improve the effectiveness of treatment of patients with syphilis of the nervous system.

Key words: syphilis, nervous system, neurosyphilis, neuroprotective therapy, meksidol.

В Российской Федерации, как и в других странах, в конце минувшего века наблюдался подъем заболеваемости сифилисом. Согласно прогнозам многих исследователей, спустя 10–15 лет увеличилось число больных, страдающих люэтическим поражением нервной системы [2, 5, 8]. Известно, что риск развития специфической неврологической патологии выше у больных скрытым сифилисом (A53.0 по МКБ-10), обычно не получающих своевременной адекватной антибактериальной терапии. У многих (до 70%) больных сифилисом при осмотре выявляются симптомы поражения нервной системы [1, 5, 10, 11]. При обнаружении неврологической симптоматики у

больного латентным сифилисом важно решить — считать ли неврологический дефицит манифестацией нейросифилиса или он является проявлением сопутствующего заболевания нервной системы. С помощью современных методов нейровизуализации, в частности МРТ, дуплексного сканирования (ДС) церебральных сосудов и др., можно достоверно исключить или подтвердить неспецифические поражения нервной системы при сифилисе [5, 6, 8, 9, 12]. Гипердиагностика нейросифилиса также нежелательна, так как она ведет к значительному увеличению суммарной дозы антибиотиков и удлинению сроков госпитализации и диспансерного контроля, что, в свою очередь, чревато развитием ятрогенных осложнений, необоснованными финансовыми рас-

* Автор для переписки: kolokolov@inbox.ru