

На правах рукописи

ХОЛОПОВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

**КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И
УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ НА ФОНЕ
АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА**

14. 00. 01 – акушерство и гинекология

14. 00. 37 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Евтушенко И.Д.,

кандидат медицинских наук, доцент
Шписман М. Н..

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Пасман Н. М..

доктор медицинских наук
Подоксенов Ю. К.

Ведущее учреждение: Красноярская государственная медицинская академия

Защита состоится « _____ » _____ 2002 года в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д 208. 096. 03 в Сибирском государствен-
ном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт,
2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке СГМУ
/634050, г. Томск, пр. Ленина, 107/.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2002 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов А. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диагностика, лечение, профилактика и ведение беременных с гестозом являются наиболее сложными задачами современного акушерства. Гестозы являются одной из главных причин материнской и перинатальной смертности (Кулаков В. И. с соавт., 1998; Стрижова Н. В. с соавт., 1998; Пасман Н. М. с соавт., 1998; Кустаров В. Н., 2000; Lynch A. с соавт., 2002).

Отмечена связь между развитием гестоза и рядом заболеваний, в основе которых лежат типовые иммунопатологические процессы (Малахова Е. И., 1999; Сотникова Н. Ю. с соавт., 2000; Imaizumi M. с соавт., 2002). Среди них аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Это распространенное заболевание щитовидной железы, которое сопровождается различными нарушениями гуморального и клеточного иммунитета и характеризуется деструктивно-воспалительными аутореактивными процессами (Вожик Т. А., 1999; Кузьменок О. И. с соавт., 2000; Garcia-Lopez M. A., 2001; Kie J. H., 2001). Аутоиммунный тиреоидит сопровождается повышенным числом акушерских осложнений, среди которых особое место принадлежит гестозу. Учитывая большое значение нарушений клеточного иммунитета в патогенезе гестоза, изучение вопросов, связанных с механизмами развития этого осложнения при АИТ, представляет значительный интерес. Не меньший интерес вызывает имеющаяся гипотеза, согласно которой в основе гестоза лежит генерализованная внутрисосудистая воспалительная реакция (Савельева Г. М., 1997; Медвинский И. Д., 2000; Antonelli A., 2001). Большое значение в формировании системной воспалительной реакции придается цитокинам, которые являются медиаторами воспаления и способствуют повреждению органов и тканей, в частности эндотелия сосудистой стенки (Молоствов Г. С., 1997; Витковский Ю. А., 1998; Благосклонная Я. В. с соавт., 1998; Данилова Л. И. 1999; Wang S.H. с соавт., 2002). Повреждение эндотелия имеет большое значение в формировании ДВС-синдрома, который является одним из важных патогенетических звеньев гестоза (Коньчева Е. А., 1997; Ветров В. В., 1998; Момот А. П., 1997; Коньчева Е. А., 1998).

Несмотря на многочисленные исследования, имеется много нерешенных вопросов в отношении лечения гестозов. Это осложнение беременности сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза и является очевидным поводом для активного вмешательства анестезиолога-реаниматолога в процесс лечения беременной, страдающей гестозом. Внедрение современных методов интенсивной терапии позволяет стабилизировать состояние больной, снизить риск родов и операций кесарева сечения, уменьшить число послеоперационных осложнений (Бунатян А. А., 1994; Зильбер А. П., 1997). Сравнительно недавно с целью терапии беременных с гестозом начато использование эфферентных методов, среди них плазмаферез (ПА) и ультрафиолетовое облучение (УФО) крови (Абубакирова А. М. с соавт., 1997; Цахилова С. Г., 1998; Кулаков В. И., 1998; Заливанский Э. Б., 1992). В то же время до сих пор отсутствует четкое представление о механизмах лечебного действия этих методов, нет единого мнения о механизмах влияния ПА и УФО крови на систему иммуните-

та, особенно при удалении малых доз плазмы. Практически не изученной остается эффективность ПА в сочетании с УФО крови при сочетанном гестозе на фоне аутоиммунных заболеваний, в частности на фоне аутоиммунного тиреоидита, что затрудняет определение показаний и планирование лечения.

Цель исследования. Разработать и оценить эффективность метода лечения беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита с использованием плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку клинико-лабораторных характеристик у беременных с «чистым» гестозом и гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита.

2. Оценить динамику клинических характеристик у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита при проведении традиционной терапии и комплексной терапии с использованием плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови.

3. Изучить динамику изменений системы гемостаза у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита при проведении традиционной терапии и комплексной терапии с использованием плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови.

4. Оценить динамику изменений характеристик иммунной системы и содержание в сыворотке периферической крови цитокинов воспаления у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита при проведении традиционной терапии и комплексной терапии с использованием плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови.

5. Провести сравнительную оценку исходов беременности в зависимости от проводимой терапии у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Научная новизна. Впервые показано, что при развитии гестоза у беременных с аутоиммунным тиреоидитом наблюдается чрезмерная активация Т-клеточного звена иммунитета, сопровождающаяся значительным увеличением содержания в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов.

Показана высокая эффективность применения плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита, обусловленная нормализующим влиянием данного метода на клеточный иммунитет и систему цитокиновой регуляции.

Практическая значимость. Полученные данные могут служить основанием для широкого использования ПА и УФО крови для лечения беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита, а также для профилактики этого осложнения.

Апробация работы и публикации. Основные положения диссертации и полученные результаты доложены и обсуждены на втором конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» /Томск, 2001/, на областной научно-практической конференции /Томск, 2001/, на заседании Томского общества ане-

стезиологов-реаниматологов /Томск, 2002/. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы, включающего 233 источника, из которых 152 отечественных и 81 иностранных. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами и 1 рисунком.

Положения, выносимые на защиту:

1. У беременных с АИТ в условиях развившегося гестоза в отличие от пациенток с «чистым» гестозом наблюдается значимая активация плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, Т-клеточного звена иммунитета и повышение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови.

2. Использование плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита в отличие от традиционной терапии сопровождается нормализацией состояния системы гемостаза, достоверным уменьшением количества активных Т-клеток и значимым снижением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 96 беременных женщин в возрасте от 17 до 40 лет. У 76 пациенток, беременность осложнилась гестозом средней степени тяжести (нефропатия II степени). Все обследованные женщины были разделены на четыре группы:

1 группа – 25 беременных с гестозом средней степени тяжести на фоне АИТ, которым проводилась традиционная медикаментозная терапия.

2 группа – 29 беременных с гестозом средней степени тяжести на фоне АИТ, в комплексе лечения которых применяли ПА и УФО крови.

3 группа (сравнения) – 22 беременные с «чистым» гестозом.

4 группа (контрольная) – 20 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью.

Беременные исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, сроку беременности и паритету. Оценка степени тяжести гестоза у пациенток проводилась на основании рекомендуемых критериев (Г.М. Савельева, 1987). Лечение и наблюдение беременных с гестозом проводилось в условиях отделения интенсивной терапии родильного дома № 4 г. Томска.

Аутоиммунный тиреоидит диагностировали на основании результатов клинического, эндокринологического, ультразвукового и иммунологического исследований. Критерием включения в исследуемые группы больных с АИТ служили: диагноз аутоиммунный тиреоидит, установленный эндокринологом, увеличение щитовидной железы, на-

личие признаков аутоиммунного повреждения щитовидной железы (наличие антител к тиреопероксидазе).

Больным 1-й группы проводили традиционную медикаментозную терапию, включавшую в себя инфузионно-трансфузионную, гипотензивную, седативную и десенсибилизирующую терапию, применяли средства укрепляющие сосудистую стенку и нормализующие метаболизм миокарда.

Больным 2-й группы помимо вышеуказанных мероприятий проводили сеансы ПА в сочетании с УФО крови, которые проводились по разработанной нами методике. ПА выполняли на центрифуге РС-6. Для ультрафиолетового облучения крови использовали аппарат «Изольда». Сеанс проводили в два этапа. На первом этапе выполняли ПА путем пункции периферической вены, эксфузии 300 – 400 мл крови в пластиковые контейнеры «Гемакон 500/300», центрифугирование при 1600 об/мин, в течение 15 мин. На втором этапе реинфузируемые форменные элементы подвергали УФО. За один сеанс удаляли 190 – 250 мл плазмы. В качестве плазмозаменителей использовали физиологический раствор NaCl, коллоидные растворы и свежезамороженную плазму. Курс лечения состоял из трех сеансов, которые проводились через каждые два дня.

У беременных всех исследуемых групп оценивали клинические характеристики гестоза, количественные показатели клеток периферической крови, показатели мочи и биохимические показатели крови общепринятыми методиками (Меньшиков В. В. 1987). Показатели центральной гемодинамики (сердечный индекс и общее периферическое сосудистое сопротивление) исследовали на аппарате ультразвуковой диагностики Aloka SSD – 1400 (Teicholz L. et al., 1972; Виноградова Т. С., 1986).

Для оценки функционального состояния щитовидной железы изучали содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄) в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом с использованием наборов «Т₄ ИФА COBAS CORE» и «ТТГ ИФА COBAS CORE». Определение содержания в сыворотке периферической крови аутоантител класса IgG к тиреопероксидазе (ТРО-Abs) выполнялось иммуноферментным методом с помощью наборов «Биохиммаг», (Швейцария).

Для оценки состояния системы гемостаза определяли концентрацию общего фибриногена (ОФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активность антитромбина – III (АТ – III) (Баркаган З. С., 1980).

Клиническую оценку реологических характеристик цельной крови проводилось с использованием анализатора АРП – 01 «Меднорд» (Тютрин И. И., 1997).

Для оценки изменений гуморального иммунитета проводилось определение количества в сыворотке крови IgA, IgM и IgG методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1970).

Состояние клеточного иммунитета оценивали на основании изучения содержания в периферической крови субпопуляций лимфоцитов с использо-

ванием набора моноклиальных антител «Статус» (ООО «Сорбент», г. Подольск, Россия). Оценивали содержание CD3 (Т-лимфоциты), CD72 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры/цитотоксические) и CD16 (естественные киллеры) положительных лимфоцитов. Изучение содержания активных Т-лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD3 и HLA-DR антигенам.

Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов (процент активных нейтрофилов, поглотительная способность нейтрофилов и завершенность фагоцитоза) проводили по методу В. М. Берман, Е. М. Славской (1958). Выявление циркулирующих иммунных комплексов проводилось методом V. Naskova et al. (1978).

Определение количественного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ФНО-альфа и ИФН-гамма) в сыворотке крови выполняли твердофазным иммуноферментным методом наборами «Procon» («Протеиновый контур», г. С. Петербург, Россия).

Все вышеперечисленные показатели изучались у больных 1-й и 2-й групп до начала лечебных мероприятий и в динамике проведения терапии на 5-й 8-й и 11-й дни наблюдения. Результаты сопоставлялись с аналогичными показателями у здоровых беременных и у пациенток с «чистым» гестозом.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 5.0 (StatSoft, Ink.). Для сравнения нескольких групп применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Значимость различий между двумя группами оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для оценки различий между показателями, полученными в динамике терапии, в одной и той же группе пациенток, применяли критерий Вилкоксона для парных сравнений. Зависимость между отдельными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Автор выражает искреннюю признательность к.м.н. Махмутходжаеву А. Ш.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании клинические проявления гестоза у беременных с АИТ практически не отличались от таковых у беременных с «чистым» гестозом и характеризовались увеличением систолического, диастолического и среднего артериального давления, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшением сердечного индекса и снижением концентрации общего белка в сыворотке крови при сравнении со здоровыми беременными. В отличие от здоровых беременных и беременных с «чистым» гестозом у больных с АИТ наблюдалось увеличение общего числа лейкоцитов до $10,7 \pm 0,9$ Г/л (при $7,4 \pm 0,5$ Г/л у здоровых, $p < 0,05$ и $7,2 \pm 0,8$ Г/л у беременных с «чистым» гестозом, $p < 0,05$).

Нарушения в системе гемостаза у беременных с гестозом характеризовались хронометрической и структурной гиперкоагуляцией, гиперагрегацией тромбоцитов и тромбоцитопенией на фоне явлений тром-

бинемии. При этом, у пациенток с АИТ по сравнению с беременными с «чистым» гестозом отмечалось более значимое повышение концентрации РФМК в сыворотке крови ($26,3 \pm 1,3$ мкг/мл у больных с АИТ при $12,5 \pm 1,1$ мкг/мл у беременных с «чистым» гестозом $p < 0,01$), укорочение периода реакции – г – до $2,4 \pm 0,5$ мин (при $3,1 \pm 0,7$ мин у беременных с «чистым» гестозом $p < 0,05$) и активности тромбина – Кк – до $37,1 \pm 1,3$, при $27,9 \pm 1,4$ у беременных с «чистым» гестозом ($p < 0,05$).

При оценке показателей иммунитета у беременных с гестозом на фоне АИТ установлено, что концентрация IgM и IgG была значительно выше, чем у больных с «чистым» гестозом ($5,1 \pm 0,8$ г/л и $17,9 \pm 1,1$ г/л соответственно у беременных с АИТ, при $3,2 \pm 0,5$ г/л, $p < 0,05$ и $12,6 \pm 1,2$ г/л, $p < 0,05$, соответственно у беременных с «чистым» гестозом). Так же отмечено более значительное повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови у беременных с сочетанным гестозом ($168,1 \pm 97$ ед. отн. пл. у беременных с АИТ, при $114,3 \pm 7,1$ ед. отн. пл. у беременных с «чистым» гестозом, $p < 0,05$). Кроме того, у беременных с АИТ наблюдалось более выраженное, чем у пациенток с «чистым» гестозом повышение содержания Т-лимфоцитов (CD3+) по сравнению с показателями контрольной группы ($58,3 \pm 4,2\%$ у больных с АИТ, при $24,8 \pm 2,7\%$ у здоровых беременных, $p < 0,01$ и $36,9 \pm 3,6\%$ у беременных с «чистым» гестозом, $p < 0,05$). Количество активных лимфоцитов в крови у беременных с АИТ было в 3,5 раза больше, чем у здоровых беременных ($p < 0,01$) и в 1,3 раза больше, чем у пациенток с «чистым» гестозом ($p > 0,05$).

При изучении содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с гестозом на фоне АИТ было обнаружено достоверное увеличение содержания ИЛ-2 и ИФН-гамма по сравнению с аналогичными показателями у беременных с «чистым» гестозом и у здоровых беременных. Содержание ФНО-альфа у беременных с гестозом на фоне АИТ статистически не отличалось от такового у пациенток с «чистым» гестозом (табл. 1).

В дальнейшем нами проводилось наблюдение за особенностями клинического течения гестоза у беременных с АИТ в процессе проведения традиционной терапии и комплексного лечения с использованием ПА и УФО крови. У больных, которым проводилась комплексная терапия (группа 2) нормализация показателей гемодинамики происходило значительно быстрее, чем у пациенток с традиционной терапией (группа 1). Так на 5-е сут наблюдения у пациенток 2 группы отмечено достоверное уменьшение среднего артериального давления по сравнению с исходными значениями до $82,9 \pm 0,9$ мм. рт. ст. ($110,9 \pm 1,4$ мм. рт. ст. до лечения, $p < 0,05$). При этом среднее артериальное давление было достоверно меньше, чем у пациенток, которым проводилась традиционная терапия ($106,1 \pm 1,2$ мм. рт. ст., $p < 0,05$). К 8-м сут терапии общее периферическое сосудистое сопротивление у женщин,

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных с «чистым» гестозом и гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита до начала терапевтических мероприятий

Исследуемые показатели	Здоровые беременные n=20	Беременные с «чистым» гестозом n=22	Беременные с гестозом на фоне АИТ n=54
ИФН- γ , пг/мл	8,6 \pm 4,3	37,4 \pm 11,9*	62,2 \pm 31,8*:**
ИЛ-2, пг/мл	4,7 \pm 2,5	12,8 \pm 4,1*	25,4 \pm 8,7*:**
ФНО- α , пг/мл	36,4 \pm 12,8	239,1 \pm 98,6*	202,4 \pm 87,6*

Примечание: *- различия достоверны в сравнении с показателями у здоровых беременных ($p < 0,05$); ** - различия достоверны при сравнении с показателями у беременных с «чистым» гестозом ($p < 0,05$)

которым проводилась комплексная терапия, было заметно ниже, чем у больных с традиционной терапией и практически не отличались от значений у здоровых беременных (2072,1 \pm 63,8 дин·см·с⁻⁵, при 2919,4 \pm 73,4 дин·см·с⁻⁵ у пациенток с традиционной терапией, $p < 0,05$ и 1816,3 \pm 104,2 дин·см·с⁻⁵ у здоровых беременных, $p > 0,05$).

У беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита после проведения традиционного лечения сохранялись явления хронометрической и структурной гиперкоагуляции. Монотонность показателей паракоагуляционных тестов и высокая тромбиновая активность свидетельствовала о сохранении в течение всего периода наблюдения явлений 1 фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Включение в комплекс лечения беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови позволило добиться быстрого снижения коагуляционного потенциала и купировать ДВС-синдром. Это подтвердилось достоверным уменьшением концентрации РФМК в крови на 5-е сут комплексного лечения примерно в два раза по сравнению с исходными показателями (14,1 \pm 0,7 мкг/мл, при 26,3 \pm 1,3 мкг/мл до лечения, $p < 0,01$). В этот же период наблюдения активированное парциальное тромбопластиновое время у беременных, которым проводилась комплексная терапия с применением ПА и УФО крови практически не отличалось от такового у здоровых беременных (34,9 \pm 0,6 с, при 34,1 \pm 0,8 с у здоровых беременных, $p > 0,05$). Заметное увеличение активности АТ-III у беременных в динамике проведения комплексной терапии (88,2 \pm 1,3 %) по сравнению с исходными показателями (70,7 \pm 1,7 %, $p < 0,05$) отмечено к 8-м сут наблюдения, тогда как у больных с традиционной терапией достоверного увеличения функциональной активности АТ-III не происходило и к окончанию лечения. У беременных, которым проводилась комплексная терапия,

отмечено постепенное увеличение константы тромбина (k), которая к моменту окончания периода наблюдения ($5,1 \pm 0,3$ мин) превосходила исходную ($2,7 \pm 0,4$ мин, $p < 0,01$) почти в два раза и заметно отличалось от таковой у беременных, получавших традиционную терапию ($3,4 \pm 0,5$ мин, $p < 0,05$).

В процессе проведения традиционной терапии существенной динамики показателей иммунной системы и содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у беременных с гестозом на фоне АИТ не наблюдалось. В то же время беременным, которым проводилась комплексная терапия с использованием ПА и УФО крови уже после первого сеанса отмечалось достоверное снижение концентрации иммуноглобулина М ($3,8 \pm 0,4$ г/л, $p < 0,05$), ЦИК ($136,8 \pm 10,4$ ед. отн. пл., $p < 0,05$) и HLA DR+ лимфоцитов ($8,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями ($5,1 \pm 0,8$ г/л, $168,1 \pm 9,7$ ед. отн. пл. и $13,3 \pm 1,6\%$, соответственно). К 8-м сут комплексной терапии в сыворотке крови у беременных с гестозом на фоне АИТ отмечено двукратное уменьшение ($p < 0,01$) содержания Т-хелперов (CD4+) по сравнению с исходными значениями, тогда как у беременных, которым проводилась традиционная терапия содержание CD4+ лимфоцитов даже к моменту окончания лечения достоверно не отличалось от исходных показателей ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели системы иммунитета у беременных с гестозом на фоне АИТ до и после проведения комплексной терапии с использованием ПА и УФО крови

Показатели	До лечения n=29	После лечения n=27
Ig M, г/л	$5,1 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,3^*$
Ig G, г/л	$17,9 \pm 1,1$	$11,3 \pm 1,4^*$
CD 72, %	$13,1 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,6^*$
CD 3, %	$58,3 \pm 4,2$	$48,7 \pm 2,3$
CD 4, %	$40,2 \pm 3,4$	$27,3 \pm 1,1^*$
CD 8, %	$18,1 \pm 1,9$	$21,4 \pm 1,6$
HLA-DR+	$13,3 \pm 1,6$	$7,6 \pm 0,8^*$
ЦИК, ед. отн.	$168,1 \pm 9,7$	$107,1 \pm 10,4^*$

Примечание: *- различия достоверны при сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

У беременных с АИТ заметное снижение количества ФНО-альфа по сравнению с исходными данными было зарегистрировано уже на 5-е сут комплексной терапии. Начиная с 8-х сут наблюдения и вплоть до его окончания у беременных, которым проводилась комплексная терапия, значения ИЛ-2 и ИФН-гамма были достоверно ниже, чем у беременных, получавших традиционную терапию (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных с гестозом на фоне АИТ до и после проведения комплексной терапии с использованием ПА и УФО крови

Исследуемые показатели	До лечения n=29	После лечения n=27
ИФН- γ , пг/мл	62,2 \pm 31,8	23,1 \pm 13,6*
ИЛ-2, пг/мл	25,4 \pm 8,7	9,1 \pm 1,5*
ФНО- α , пг/мл	202,4 \pm 87,6	73,2 \pm 39,4*

Примечание: *- различия достоверны при сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$)

При оценке исходов беременности у пациенток с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита, которым проводились различные методы терапии установлено, что использование ПА и УФО крови позволяет пролонгировать беременность и уменьшить частоту оперативного родоразрешения. Так в группе беременных, которым проводилась традиционная терапия (1-я группа), частота кесарева сечения составила 44,0%, тогда как в группе беременных, которые получали комплексное лечение (2-я группа) – 17,2% ($p=0,03$). До срока 35 недель беременности в 1 группе пациенток по показаниям, связанным с гестозом было родоразрешено 7 (28,0%) женщин, при 2 (6,9%) во 2 группе беременных ($p=0,04$).

Таким образом, развитие гестоза у беременных с аутоиммунным тиреоидитом в отличие от беременных с «чистым» гестозом сопровождается более выраженной хронометрической гиперкоагуляцией и тромбинемией, усилением Т-клеточной активности и увеличением концентрации в сыворотке периферической крови провоспалительных цитокинов. Проведение комплексной терапии у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита с применением плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови приводит к более ранней стабилизации состояния больных, что сопровождается устранением явлений хронического ДВС-синдрома, уменьшением количества активных Т-клеток и снижением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов.

При рассмотрении вышеизложенных изменений клинических, гемостазиологических и иммунологических характеристик у беременных с гестозом на фоне АИТ до лечения и в динамике проведения терапии, становится очевидной значительная эффективность применяемых экстракорпоральных методов по сравнению с традиционной терапией. По видимому это обусловлено способностью ПА и УФО крови оказывать нормализующее влияние на центральную и периферическую гемодинамику, а так же на состояние системы гемостаза, иммунитета и цитокиновой регуляции.

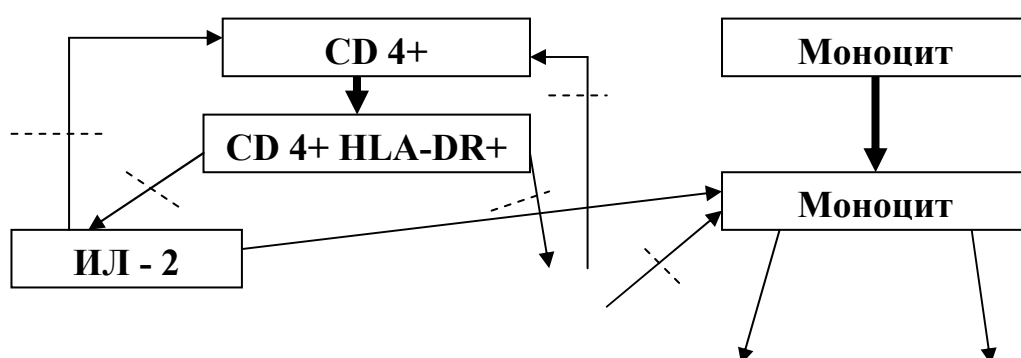
На наш взгляд особенности механизма развития гестоза у беременных с АИТ определяются значительной активацией Т-клеточного звена иммуни-

тета, сопровождающейся повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов, усиленной пролиферацией В-лимфоцитов, активацией полиморфно-ядерных лейкоцитов и повышением концентрации ЦИК (рис. 1). В результате указанных изменений происходит нарушение функционального состояния эндотелиоцитов, что определяет основные клинические проявления гестоза. Активация Т-лимфоцитов, по-видимому, приводит к усиленной продукции Th1-цитокинов, в частности ИЛ-2 и ИФН-гамма, увеличение сывороточной концентрации которых было обнаружено в нашем исследовании. Увеличение содержания ИЛ-2 и ИФН-гамма в свою очередь способно дополнительно усиливать активацию Т-лимфоцитов. Известно, что ИЛ-2 и ИФН-гамма оказывают влияние на гуморальное звено иммунитета, что сопровождается усилением пролиферации В лимфоцитов, трансформацией их в плазматические клетки и продукцией иммуноглобулинов.

В нашем исследовании у беременных с гестозом на фоне АИТ было выявлено значительное увеличение концентрации иммуноглобулинов обусловленное, возможно, указанным влиянием. Кроме того, ИЛ-2 и ИФН-гамма способны активировать моноциты, приводя к активной продукции последними ФНО-альфа, который обладает способностью усиливать экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии. Последние способствуют повреждающему действию полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов на эндотелий сосудов за счет активной выработки эластазы и активных радикалов кислорода (рис. 1).

Нарушение функционального состояния эндотелиальных клеток сосудов приводит к активации плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, что подтверждается нашими исследованиями, при которых у беременных с гестозом на фоне АИТ выявлена значительная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция и тромбоцитопения. Стимуляция прокоагулянтного звена гемостаза реализуется в развитии хронической или подострой формы ДВС-синдрома. Так в нашем исследовании у беременных с сочетанным гестозом отмечено выраженное повышение тромбиновой активности и угнетение фибринолитической активности крови, что сопровождалось значительным увеличением концентрации в крови растворимых фибрин-мономерных комплексов.

На наш взгляд механизмы терапевтического действия ПА и УФО крови при лечении беременных с гестозом обусловлены влиянием на систему иммунитета и гемостаз, проявляющимся купированием ДВС-синдрома, нормализацией активности Т-клеток, устранением из кровотока ЦИК и цитокинов воспаления.



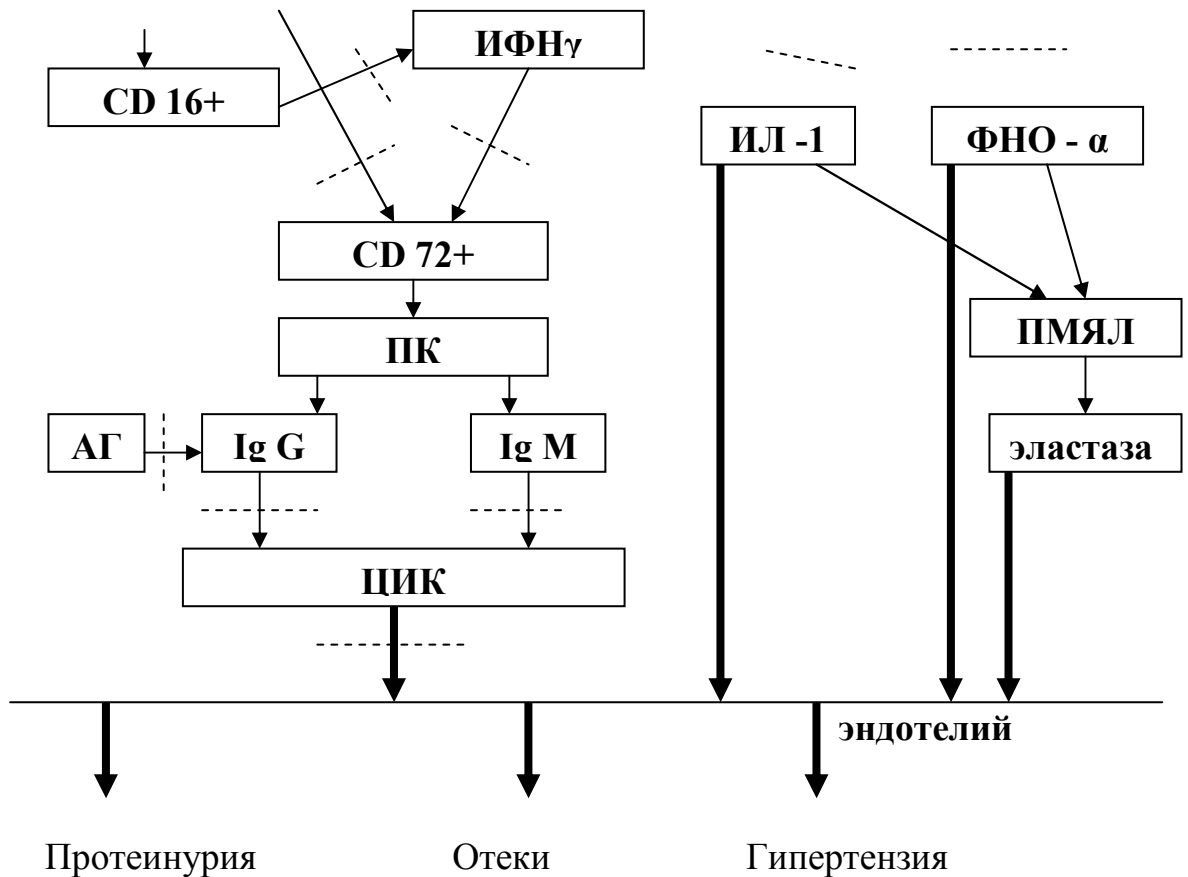


Рис. 1. Особенности патогенеза у беременных с АИТ и механизмы влияния ПА и УФО крови

Примечание: --- точки приложения ПА и УФО крови

Учитывая выявленные нами у беременных с гестозом на фоне АИТ характерные нарушения в системе гемостаза, иммунитета и цитокиновой регуляции использование плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови у этого контингента больных является, на наш взгляд, патогенетически оправданным методом. Использование этого метода создает условия для стабилизации состояния беременных, позволяет пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения и снизить частоту оперативного родоразрешения.

ВЫВОДЫ

1. Развитие гестоза у беременных с аутоиммунным тиреоидитом в отличие от беременных с «чистым» гестозом сопровождается более выраженной хронометрической и структурной гиперкоагуляцией с явлениями тромбинемии, значимым усилением Т-клеточной активности, активацией гуморального иммунитета и увеличением концентрации в сыворотке периферической крови ИЛ-2, ФНО-альфа и ИФН-гамма.

2. Проведение комплексной терапии у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита с применением плазмафереза и ультрафиолетово-

го облучения крови уже на 5-е сутки терапии приводит к нормализации центральной и периферической гемодинамики и улучшению клинико-лабораторных характеристик гестоза.

3. Применение плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови для лечения беременных с гестозом на фоне АИТ в отличие от традиционной терапии уже после первого сеанса позволяет снизить коагуляционный потенциал крови и уменьшить концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови.

4. Использование плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита в отличие от традиционной терапии сопровождается достоверным уменьшением количества активных Т-клеток, ЦИК и цитокинов воспаления.

5. Проведение комбинированной терапии в отличие от традиционной терапии беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита позволяет пролонгировать беременность и уменьшить частоту оперативного родоразрешения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед началом проведения терапевтических мероприятий при лечении беременных с гестозом на фоне АИТ целесообразно комплексное изучение показателей системы гемостаза, проведение иммунологического исследования с определением количества Ig, ЦИК, количества CD3+ и CD72+ клеток и их субпопуляций, количества HLA DR+ лимфоцитов и содержания ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-альфа и ИФН-гамма.

2. В комплексе лечения беременных с сочетанным гестозом на фоне АИТ средней степени тяжести показано включение 3-х сеансов комбинированного применения ПА и УФО крови с интервалом 2-е суток. Контроль за эффективностью лечения осуществляется исследованием в динамике системы гемостаза, биохимических показателей крови и системы иммунитета.

3. При достижении стойкой ремиссии гестоза программа ведения беременной предполагает систематический контроль за ее состоянием и при повторном усилении симптоматики заболевания повторение курса лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов у беременных с ОПГ-гестозом при проведении терапии с использованием плазмафереза // Вестник перинатологов, акушерства и гинекологии. Выпуск № 6. Красноярск, 1999, С. 91-92. (Соавт.: Михайлов В.Д., Махмутходжаев А.Ш.)

2. Плазмаферез в комплексе лечения ОПГ-гестоза // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии / Сб. науч. тр. посвященный 100 летию со дня рождения профессора Пойзнера Бориса Сигизмундовича - Томск, 2000., С. 75-77. (Соавт.: Махмутхотжаев А.Ш., Махмутхотжаева Е.В.)

3. Иммунологические показатели у беременных с гестозом на фоне бронхиальной астмы // Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии / Сб. науч.тр., посвященный 15 летию родильного дома №4-Томск.-2000.- С. 13-15. (Соавт.: Махмутходжаев А.Ш., Басанова Ю.А., Махмутходжаева Е.В.)

4. Эфферентные методы лечения беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита // Материалы второго конгресса молодых ученых и специалистов: Сб. статей.- Томск, 2001, с. 98. (Соавт.: Махмутходжаев А. Ш.)

5. Использование ПА и УФО крови при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунных заболеваний // Современные направления в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Материалы конференции – Томск.-2001.-С. 39-40. (Соавт.: Махмутходжаев А. Ш., Евтушенко И. Д.)

6. Плазмаферез и УФО крови в комплексе лечения беременных с гестозом // Методические рекомендации МЗ РФ.-2001.-26 с. (Соавт.: А.Ш.Махмутходжаев, М.Н.Шписман).

7. Клеточный иммунитет у беременных с аутоиммунным тиреоидитом и гестозом // Бюллетень Сибирской медицины.-2002.-№1.-С.57-62. (Соавт.: А.Ш.Махмутходжаев, Л.М.Огородова, И.Д.Евтушенко, Е.Л.Тимошина, Е.В.Махмутходжаева).