

На правах рукописи

МАХМУТХОДЖАЕВ АЛИШЕР ШАВКАТОВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ ТИПОВЫХ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В
МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА**

14.00.01 - акушерство и гинекология

14.00.16 - патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Томск – 2003

Работа выполнена в ГОУВПО Сибирском государственном медицинском университете МЗ РФ

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Евтушенко Ирина Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Пасман Наталия Михайловна;

доктор медицинских наук Михеенко Галина Александровна;

доктор медицинских наук, профессор Удут Владимир Васильевич.

Ведущая организация

Алтайский государственный медицинский университет (г. Барнаул).

Защита состоится « 18 » декабря 2003 года в « 9⁰⁰ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина 107).

Автореферат разослан «14» октября 2003 года.

Ученый секретарь диссертационного совета



Герасимов А.В.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в области диагностики и лечения позднего гестоза, это осложнение по-прежнему остается одной из главных причин материнской и перинатальной смертности [Кулаков В.И., 1998; Стрижаков А.Н., 1999; Кустаров В.Н., 2000; Савельева Г.М., 1998, 2003]. Согласно статистическим исследованиям частота гестозов не снижается и имеет тенденцию к росту [Пасман Н.М., 1996, 2001; Серов В.Н., 2000, 2001, 2002]. По-прежнему неясными остаются многие вопросы, касающиеся патофизиологии гестоза, в то время как именно патогенетическое воздействие является основой терапии осложнения [Кулаков В.И., 1998, 2002; Савельева Г.М., 1998, 2002; Стрижаков А.Н., 1999, 2002; Серов В.Н., 1999, 2003; Crocker I., 1998].

Хорошо известно, что гестоз чаще всего развивается у беременных женщин с экстрагенитальной патологией [Ветров В.В., 1998, 2001; Кулаков В.И., 1998, 2001]. При этом спектр заболеваний, способствующих развитию осложнения, в первую очередь включает в себя состояния, которые имеют с гестозом несомненные общие патогенетические звенья [Громыко Г.Л., 1997; Ветров В.В., 1998, 2001; Городничева Ж.А., 1998]. В то же время, существует большое число сообщений, в которых отмечается увеличение риска развития гестоза у женщин, страдающих заболеваниями, патогенез которых, на первый взгляд, не имеет общих черт с патофизиологическими механизмами гестоза. Среди них особое место занимают состояния, в основе которых лежат типовые иммунопатологические реакции, в частности, атопическая бронхиальная астма и аутоиммунный тиреоидит [Мельниченко Г.А., 1999; Schatz M., 1996, 1999; Minotti D.A., 1999; Wen S.W., 2001].

В настоящее время отсутствует четкое представление относительно того, каким образом реализована связь между указанными заболеваниями и развитием гестоза. В то же время изучение этих вопросов представляется чрезвычайно актуальным и имеет не только научное, но и большое практическое значение, так как позволит усовершенствовать тактику ведения пациенток с бронхиальной астмой и аутоиммунным тиреоидитом в целях профилактики гестоза или его эффективной терапии.

С относительного недавнего времени в качестве главного звена патогенеза гестоза рассматривают нарушения функционального состояния эндотелия сосудов микроциркуляции, обусловленные процессами, имеющими черты системного воспаления [Серов В.Н., 1999, 2002; Sacks G., 1998, 1999; Redman C.W., 1999, 2000]. Указанные нарушения претендуют на роль универсальных в объяснении основных клинических проявлений осложнения. В то же время, ме-

ханизмы, приводящие к нарушению функции эндотелия, остаются неясными. Имеются сведения о значительной роли в этом процессе провоспалительных цитокинов, циркулирующих в крови в высокой концентрации, что обусловлено ишемией плаценты, возникающей вследствие недостаточной инвазии трофобластом спиральных артерий [Стрижова Н. В., 1998; Василенко Л.В., 1999; Кустаров В.Н., 2000; Dekker G.A., 1998, Endresen M.J., 1998; Conrad K.P., 2000].

Многим изменениям в системе крови и сосудистой стенке у беременных женщин с гестозом присущи черты, наблюдаемые при системном воспалительном процессе, среди которых усиление экспрессии молекул адгезии, увеличение концентрации в периферической крови провоспалительных цитокинов, активация клеток-эффекторов воспаления [Sacks G.P., 1998; Sabatier F., 2000; Chaiworapongsa T., 2002]. Тот факт, что в основе бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита лежат процессы воспалительного характера, позволяет предположить наличие общих механизмов патогенеза этих заболеваний и позднего гестоза.

Предполагается, что важная роль в развитии гестоза у беременных женщин с бронхиальной астмой принадлежит адренергической гиперреактивности, наблюдаемой у этих пациенток [Schatz M., 1996; 1999]. В то же время, сведения, рассматривающие патогенез гестоза у беременных женщин с астмой с позиций нарушений в системе иммунитета, цитокиновой регуляции иммунного ответа и воспаления практически отсутствуют. Также как и не встречаются данные, которые касались бы роли в развитии позднего гестоза иммунопатологических механизмов при хроническом аутоиммунном тиреоидите.

Существуют объяснения увеличения частоты гестоза при полиорганных аутоиммунных заболеваниях, в частности, системной красной волчанке, а также при антифосфолипидном синдроме, где основная роль принадлежит нарушениям функционального состояния почек и системы гемостаза. Однако с указанных позиций трудно объяснить развитие осложнения у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом. В большинстве случаев во время беременности концентрация антитиреоидных антител у пациенток, страдающих этим заболеванием, снижается, а функциональные нарушения щитовидной железы, как правило, либо отсутствуют, либо носят субклинический характер в виде скрытого гипотиреоза. При этом, как это показано, заместительная гормонотерапия, не способствует уменьшению частоты развития позднего гестоза у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом [Roti E., 1996; Ecker J.L., 1997].

Известно, что возникновение бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита обусловлено нарушениями в функции иммунной системы, в частности, реакциями гиперчувствительности, в связи с чем представляют интерес сведения, указывающие на наличие иммунной гиперреактивности при гестозе

[Saito S., 1999; Sabatier F., 2000]. Следует отметить, что неполноценности регуляторных механизмов иммунной системы при взаимодействии между матерью и плодом придается ведущее значение в современных взглядах на этиологию и патогенез этого осложнения. Вполне вероятно, что нарушения функционального состояния иммунной системы у женщин с атопической и аутоиммунной патологией в период беременности способствуют развитию системной воспалительной реакции и возникновению гестоза.

Таким образом, можно предположить, что существует связь между иммунологическими нарушениями, наблюдаемыми при бронхиальной астме и аутоиммунном тиреоидите и развитием гестоза у беременных женщин, страдающих указанными заболеваниями. Изучение механизмов, путей реализации и возможностей воздействия на данные связи представляет значительный научный и практический интерес.

Цель исследования. Установить клинические и патофизиологические особенности течения атопической бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита у беременных женщин, оценить их роль в механизмах развития позднего гестоза для обоснования мероприятий патогенетической терапии и профилактики.

Задачи исследования.

1. Оценить распространенность и клинические характеристики бронхиальной астмы у беременных женщин г.Томска.
2. Изучить характер клинического течения персистирующей бронхиальной астмы у беременных женщин при отсутствии базисной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами
3. Выявить особенности течения беременности и оценить частоту развития позднего гестоза у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой при отсутствии базисной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.
4. Оценить иммунный гомеостаз, особенности цитокиновой регуляции иммунного ответа и морфологического состава белой крови у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших базисную противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами.
5. Выяснить степень и характер участия иммунопатологических реакций при персистирующей бронхиальной астме в развитии позднего гестоза, оценить возможности прогнозирования осложнения.

6. Изучить влияние противовоспалительной терапии ингаляционным беклометазоном на иммунный гомеостаз и цитокиновый профиль у пациенток с персистирующей бронхиальной астмой.

7. Определить роль базисной противовоспалительной терапии для контроля бронхиальной астмы у беременных женщин и оценить ее значение в профилактике гестоза.

8. Оценить особенности иммунного гомеостаза, цитокиновой регуляции иммунного ответа и морфологического состава белой крови у беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом, определить их значение в развитии гестоза.

9. Выяснить патогенетическое значение и клиническую эффективность использования комбинированного метода плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови у беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Научная новизна. В работе впервые изучена распространенность бронхиальной астмы среди беременных женщин г.Томска, при этом обнаружена высокая частота персистирующих форм заболевания. Показано, что клиническое течение персистирующей атопической бронхиальной астмы независимо от степени ее тяжести чаще всего ухудшается к концу второго триместра беременности.

Показано, что у беременных женщин с бронхиальной астмой и аутоиммунным тиреоидитом имеются особенности в клеточном составе белой крови, функциональной активности фагоцитов, иммунном гомеостазе и цитокиновой регуляции иммунного ответа. Впервые показано, что увеличение количественных и функциональных характеристик Т-клеточного иммунитета и клеток эффекторов воспаления связано с нарушениями цитокинового равновесия у беременных женщин с бронхиальной астмой и аутоиммунным тиреоидитом, что способствует возникновению у этих пациенток дисфункции эндотелия и развитию позднего гестоза. При этом оценена прогностическая значимость изученных клинических и лабораторных характеристик в отношении развития данного осложнения.

Выявлено, что противовоспалительная терапия ингаляционным беклометазоном беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой оказывает нормализующее влияние на иммунологический и цитокиновый гомеостаз, что способствует снижению риска развития гестоза.

Впервые показано, что терапевтический эффект комбинированного метода плазмафереза и УФО крови у беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита обусловлен его влиянием на Т-клеточную активность и систему

провоспалительных цитокинов, на основе чего разработан и внедрен в практику новый метод лечения гестоза при данной патологии.

Практическая значимость. Полученные данные позволяют обосновать необходимость, сроки и порядок проведения мероприятий по мониторингованию симптомов заболевания и оценке функции внешнего дыхания у больных атопической бронхиальной астмой женщин в период беременности с целью обеспечения адекватной противовоспалительной терапии и профилактики акушерских осложнений, в том числе позднего гестоза.

Результаты исследования, касающиеся особенностей иммунного и цитокинового гомеостаза у беременных женщин с бронхиальной астмой и аутоиммунным тиреоидитом, позволяют использовать наиболее информативные лабораторные критерии для прогнозирования позднего гестоза у этих больных, а также оценки эффективности противовоспалительной терапии у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой.

На основе полученных сведений разработан и внедрен в практику метод лечения гестоза на фоне аутоиммунного тиреоидита с использованием дискретного плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови.

Положения, выносимые на защиту.

1. У беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получающих терапию ингаляционными кортикостероидами, наблюдаются нарушения в иммунном гомеостазе и цитокиновой регуляции иммунного ответа, выраженность которых коррелирует с тяжестью клинических проявлений астмы и интенсивностью бронхиальной обструкции.

2. Усиление активности Т-лимфоцитов, клеток моноцитарно-гранулоцитарного ростка и гиперцитокинемия, наблюдаемые у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой и аутоиммунным тиреоидитом, могут быть ответственны за возникновение нарушений функционального состояния эндотелия сосудов и увеличение частоты развития у этих пациенток позднего гестоза.

3. Базисная противовоспалительная терапия ингаляционным беклометазоном, подавляя активность аллергического воспаления в слизистой бронхиального дерева, оказывает нормализующее влияние на состояние клеточного и гуморального иммунитета, функциональное состояние фагоцитов, способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов, что обуславливает ее профилактическое влияние в отношении развития гестоза.

4. Комбинированный метод плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови, используемый в комплексе терапии позднего гестоза на фоне ауто-

иммунного тиреоидита, является эффективным способом лечения, оказывающим регулирующее влияние на иммунный и цитокиновый гомеостаз.

Внедрение в практику. Комплекс мероприятий по ведению беременных женщин с атопической бронхиальной астмой внедрен в практику акушерской клиники Сибирского государственного медицинского университета и родильных домов г. Томска. Изданы методические рекомендации для врачей «Ведение беременных с бронхиальной астмой» (Томск, 2002), опубликована глава «Бронхиальная астма у беременных» в монографии «Заболевания легких при беременности» (Москва, 2002).

Метод лечения беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита с использованием дискретного плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови внедрен в клиническую практику родильных домов г. Томска и акушерской клиники Сибирского государственного медицинского университета. Изданы методические рекомендации для врачей «Плазмаферез и УФО крови в комплексе лечения беременных с гестозом» (Томск, 2001) и «Использование плазмафереза и УФО крови при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунных заболеваний» (Томск, 2002).

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами лечебного факультета СибГМУ, интернами и клиническими ординаторами на кафедре акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на научной сессии СО РАМН (г. Иркутск, 2001), на 20-й научной сессии СО РАМН «Проблемы здоровья матери и ребенка в Сибири и на Дальнем Востоке» (г. Новосибирск, 2002), Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2000; 2001), ежегодном конгрессе Европейского Респираторного Общества (г. Берлин, 2001; г. Вена, 2003), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2001), первой научно-практической конференции скорой медицинской помощи Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов (г. Томск, 2003), областных научно-практических конференциях, заседаниях областного научно-практического общества акушеров-гинекологов (г. Томск, 2000-2003).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 352 страницах машинописного текста, содержит 70 таблиц, иллюстрирована 92 рисунками

и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), материала и методов исследования (вторая глава), результатов исследования (главы 3-7), обсуждения (8-я глава), выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 510 источников литературы, из которых 90 на русском и 420 на иностранном языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу вошли результаты обследования 512 беременных женщин, составивших основные группы наблюдения и находившихся на диспансерном учете в родильных домах г. Томска в период с января 2000 по январь 2003 года. Из указанного числа женщин 188 страдали atopической бронхиальной астмой различной степени тяжести, у 144 пациенток диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит. Остальные 180 беременных женщин не имели экстрагенитальной патологии.

Для выявления беременных женщин с бронхиальной астмой использовался специальный опросник, разработанный на основе вопросов, рекомендуемых документами Глобальной Инициативы по Астме (GINA). Проведено анкетирование 9757 беременных женщин, в результате чего выявлено 212 пациенток, страдающих atopической бронхиальной астмой, из числа которых 188 были включены в дальнейшее исследование.

Возраст беременных женщин, страдающих atopической бронхиальной астмой, колебался от 17 до 39 лет ($25,9 \pm 5,2$ лет), продолжительность заболевания составляла $9,5 \pm 6,2$ лет. У 46 беременных пациенток бронхиальная астма была выявлена впервые.

Все включенные в работу пациентки делились на несколько клинических групп наблюдения:

- Практически здоровые беременные женщины (контроль) – 180 человек;
- Беременные женщины с бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести, не получавшие противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами – 134 человека (рис. 1);
- Беременные женщины с персистирующей бронхиальной астмой различной степени тяжести, получавшие базисную противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном - 54 человека (рис. 1);
- Беременные женщины с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, включенные в исследование в сроки гестации до 18 нед – 90 человек;
- Беременные женщины с гестозом на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита, получавшие традиционную терапию – 27 человек;

- Беременные женщины с гестозом на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита, получавшие терапию с включением комбинированных процедур дискретного плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови – 27 человек.

Пациентки группы контроля и беременные женщины с бронхиальной астмой включались в исследование при сроке гестации до 18 нед.



Рисунок 1. Структура клинической выборки беременных пациенток с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания и лечения.

Критериями включения беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом в исследование по изучению эффективности комбинированного метода дискретного плазмафереза и УФО крови при развитии у них гестоза являлись существующий диагноз аутоиммунного тиреоидита и наличие гестоза, тяжесть которого соответствовала нефропатии второй степени. Средний срок беременности при котором проводилось включение этих пациенток составлял $33,1 \pm 2,2$ нед (от 31 до 35 нед).

Дизайн исследования беременных женщин с бронхиальной астмой изображен на рис. 2. Разделение пациенток на группы, получавших и не получавших ингаляционный беклометазон дипропионат, являлось нерандомизированным. В качестве основных критериев включения и исключения фигурировали

соответственно согласие и отказ беременной женщины на лечение с использованием ингаляционных кортикостероидов. Базисная противовоспалительная терапия беременных женщин с бронхиальной астмой осуществлялась согласно рекомендациям GINA по ступенчатой фармакотерапии. Срок беременности при котором стартовала противовоспалительная терапия составлял $16,2 \pm 1,7$ нед.

В работе оценивали характер течения бронхиальной астмы путем анализа частоты респираторных симптомов заболевания и показателей индивидуальной пикфлоуметрии по данным дневников самоконтроля, опроса и объективного исследования беременных при явке в женскую консультацию. Ежедневное определение пиковой скорости выдоха проводилось женщиной с применением прибора для индивидуальной пикфлоуметрии по общепринятой методике. Оценка характеристик клинического течения бронхиальной астмы осуществлялась 1 раз в месяц при сроках беременности 18, 22, 26, 30, 34, 38 и 40 нед.

Сравнительный анализ изученных клинико-лабораторных характеристик у беременных женщин с бронхиальной астмой проводился с учетом степени тяжести заболевания. В то же время, во многих случаях для увеличения статистической мощности выполнялось объединение групп женщин с персистирующей астмой разной степени тяжести, которые формировали общие группы больных с персистирующей бронхиальной астмой численностью 90 и 54 человека, соответственно не получавших и получавших противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном (рис. 1 и рис. 2).

Средний возраст беременных женщин с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), включенных в исследование до 18 нед гестации, составлял $26,5 \pm 6,8$ лет, продолжительность заболевания колебалась от 3 до 14 лет ($5,1 \pm 3,6$ лет). У всех беременных женщин этой группы при включении в исследование обнаруживалось повышенное содержание в сыворотке крови аутоантител к тиреопероксидазе (от 65 до 675 МЕ/мл, в среднем 172 ± 63 МЕ/мл). Средний уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составлял 4,7 мМЕ/л (от 1,8 до 19,6 мМЕ/л), что было выше ($p=0,001$), чем среди женщин контрольной группы ($1,1 \pm 0,3$ мМЕ/л; от 0,5 до 2,1 мМЕ/л). Различия в показателях сывороточной концентрации свободного тироксина между указанными группами отсутствовали. Состояние субкомпенсированного и скрытого гипотиреоза по данным лабораторных исследований диагностировано у 22 из 90 пациенток с АИТ.

Заместительная гормонотерапия L-тироксина в период беременности использовалась у 74 из 90 (82%) женщин с АИТ, из них 52 (58%) пациентки на момент включения в работу уже получали препарат. Суточные дозы L-тироксина в начале исследования колебались от 25 до 100 мкг и в дальнейшем корректировались в зависимости от результатов оценки уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови.

Другая группа пациенток с аутоиммунным тиреоидитом в количестве 54 человек была сформирована в третьем триместре гестации из женщин, у которых беременность осложнилась нефропатией средней степени тяжести. Из 54 пациенток с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита 40 (74%) принимали препараты заместительной гормонотерапии (L-тироксин, Эутирокс) в суточных дозах L-тироксина от 25 до 150 мкг.

Дизайн исследования был построен таким образом, что все беременные женщины с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита были в случайном порядке отнесены к одной из двух групп по 27 человек в каждой. Для этого использовалась последовательность случайных чисел, генерируемых компьютером. Пациентки обеих групп получали лечение согласно принципам терапии нефропатии средней степени тяжести. Дополнительно у женщин первой группы применялась методика комбинированного дискретного плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови (данная часть исследования выполнена совместно с А.В.Холоповым).

Весь период наблюдения длился 11 дней, из которых первые 7 дней пациентки исследуемых групп получали различную терапию. Сравнение между группами проводилось на пятый, 8-й и 11-й день наблюдения (рис. 3).

Процедуры дискретного плазмафереза и УФО крови осуществляли по разработанной методике в количестве трех сеансов на курс терапии с перерывом между сеансами в 2 дня (патенты №2191048 и №2191047 от 20.10.2002).

Оценка характера течения беременности и родов у пациенток исследуемых групп проводилась на основании клинического обследования и изучения индивидуальных карт беременной и родильниц. Осложнения регистрировались согласно Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра. Диагноз позднего гестоза устанавливался при наличии впервые возникшей во второй половине гестации персистирующей артериальной гипертензии (систолическое АД 140 мм.рт.ст. и выше, или диастолическое АД 90 мм.рт.ст. и выше) в сочетании с генерализованными отеками или протеинурией с суточной потерей белка 300 мг и более. Клинически значимым при диагностике артериальной гипертензии считалось также повышение систолического АД более чем на 30 мм.рт.ст. или диастолического АД более чем на 15 мм.рт.ст. по сравнению с исходным АД, определяемом до беременности или в первом триместре гестации. Степень тяжести гестоза оценивалась на основании балльной шкалы С.Гоеске в модификации Г.М.Савельевой (1994).

Все женщины с БА и АИТ, включенные в исследование в первой половине беременности, проходили обследование с целью оценки функционального состояния плода, куда вошли ультразвуковая фетометрия и доплерометрия при сроке гестации 26 и 34 нед, а также оценка биофизического профиля плода

в 34 нед. Ультразвуковая фетометрия и доплерометрия проводились на аппарате Aloka SSD-1400. При этом регистрировались систоло-диастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) в одной из пуповинных артерий плода и в обеих маточных артериях. Для анализа кровотока в маточных артериях использовали средние величины индексов, полученных для правого и левого сосудов.

При анализе перинатальных исходов учитывали соответствие веса новорожденного гестационному возрасту, оценку по Апгар через 1 и 5 мин после родов, наличие асфиксии, продолжительность пребывания новорожденного в стационаре, случаи перевода ребенка в отделение патологии новорожденных.

В динамике исследования в группах пациенток с гестозом на фоне АИТ в качестве основных критериев оценки эффективности проводимой терапии использовали величину среднего артериального давления и суточной протеинурии, данные ультразвуковой доплерометрии кровотока в маточных артериях, частоту пролонгирования беременности до срока гестации 37 нед.

Определение общего количества лейкоцитов и показателей гемограмм осуществляли стандартными методами по Е.А. Кост (1975). Активированную люминол-зависимую хемилюминесценцию периферических мононуклеарных клеток изучали на хемилюминометре (МПП "Техинформ", г. Томск). В качестве активатора хемилюминесценции использовали опсонизированный зимозан в концентрации 1 мг/мл. Оценку фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови проводили согласно методу В.М.Берман и Е.М.Славской (1958).

У беременных исследуемых групп осуществлялось типирование субпопуляций лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте и иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител. Количественное определение CD3+HLA-DR+ субпопуляции лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной лазерной цитометрии ("ФАКСКалибур», Бектон Дикинсон) с использованием моноклональных антител с двойной меткой.

Определение содержания в сыворотке периферической крови основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов выполняли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, общего IgE - методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов согласно рекомендациям их производителя ("Veda-Lab", Франция).

Оценку содержания в сыворотке крови цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-альфа и ИФН-гамма осуществляли при помощи наборов фирмы "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург) твердофазным иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента в полном соответствии с рекомендациями фирмы производителя. Содержание в

сыворотке крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «British Bio-technology Products» (Oxford, UK) в соответствии с рекомендациями производителя.

Определение содержания ТТГ и Т₄ в сыворотке крови проводилось с использованием наборов для иммуноферментного анализа («Т₄ ИФА COBAS CORE» и «ТТГ ИФА COBAS CORE» Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария), изучение концентрации в периферической крови аутоантител к тиреопероксидазе выполнялось иммуноферментным методом с помощью наборов «Биохиммаг» (Швейцария).

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи лицензионного пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). В работе проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s), медианы (Me) и интерквартильного интервала (25%-75%). Описание качественных признаков осуществлялось путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения зависимых и независимых групп (ANOVA Фридмана, ANOVA Краскела-Уоллиса) и методами сравнения двух зависимых и независимых групп (парный тест Вилкоксона, U-тест Манна-Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Спирмена. Кроме одно- и двумерного анализа в работе также использовались многофакторные методы: дискриминантный анализ, линейный регрессионный анализ, логистическая регрессия (Гланц С., 1999; Боровиков В.П. 2001; Реброва О.Ю., 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Распространенность и клиническое течение бронхиальной астмы у беременных женщин

При изучении распространенности атопической бронхиальной астмы среди 9757 женщин, вставших на учет в женские консультации г. Томска в сроке беременности до 18 нед за период с января 2000 по январь 2003 года, заболевание выявлено у 212 пациенток, что составляло 2,2% от числа анкетированных женщин. Диагностическая специфичность используемого метода анкетирования достигала 93%. Прогностическая ценность отрицательного результата опроса, предполагающего полное отсутствие положительных ответов, приближалась к 100%.

Анализ распределения беременных женщин в зависимости от степени тяжести заболевания показал, что наиболее часто встречался диагноз легкой

персистирующей (71 из 212; 34%) и среднетяжелой (63 из 212; 30%) бронхиальной астмы. Тяжелая бронхиальная астма диагностирована у 18 (8%) женщин, тогда как у остальных 60 (28%) пациенток заболевание носило интермиттирующий характер.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, свидетельствующими о достаточно высокой распространенности БА во взрослой популяции, где частота заболевания колеблется от 3 до 7%, в том числе среди беременных женщин от 1 до 4% (Чучалин А.Г., Черняк Б.А., 1999; Федосеев Г. Б., 2003; Schatz M., 1996; Venkataraman M.T., 1997; Minotti D.A., 1999; Gluck J.C., 1993; 2000; Luskin A.T., 2000).

При оценке клинического течения бронхиальной астмы в динамике беременности среди женщин с интермиттирующим течением заболевания у 25 из 44 (57%) пациенток отмечено улучшение состояния, подтверждаемое результатами анализа частоты симптомов астмы и величин ПСВ. У остальных пациенток данной группы (19 из 44; 43%) характер течения астмы не претерпевал существенных изменений.

Напротив, у значительной части женщин с персистирующими формами бронхиальной астмы, не получавших противовоспалительное лечение ингаляционным беклометазоном, в динамике беременности, происходило ухудшение течения заболевания. При этом к сроку гестации 26 нед в группах беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести отмечено возрастание числа ночных и дневных респираторных нарушений, увеличение частоты ингаляций бета2-адреномиметиков короткого действия, уменьшение величин процентной ПСВ, рост показателей недельной вариабельности ПСВ (рис. 4).

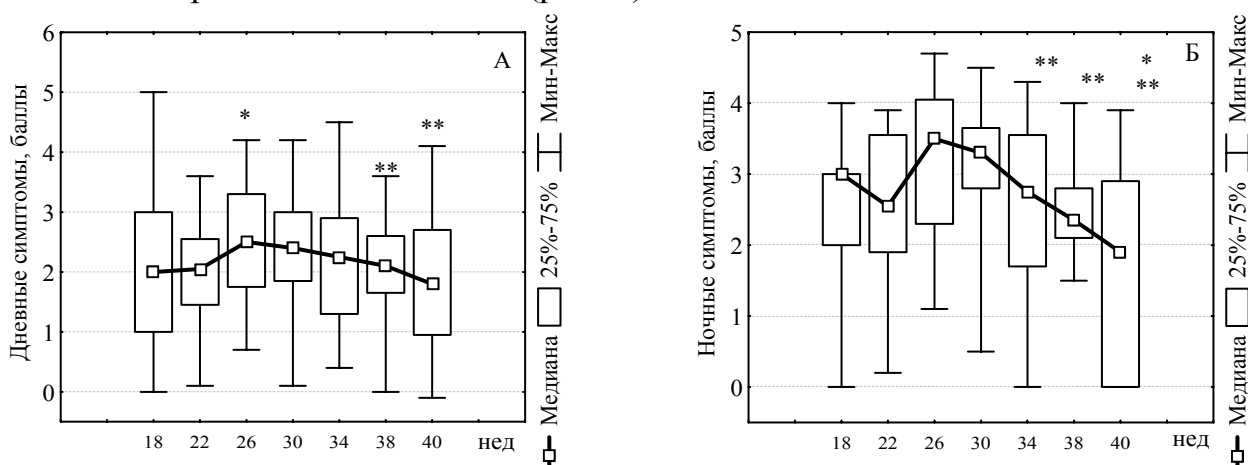


Рисунок 4. Дневные (А) и ночные (Б) симптомы в динамике беременности у пациенток с бронхиальной астмой средней степени тяжести, не получавших ингаляционный беклометазон. * - $p < 0,05$ при сравнении с показателями при сроке 18 нед; ** - $p < 0,05$ при сравнении с показателями при сроке 26 нед. $p = 0,024$ для дневных и $p = 0,132$ для ночных симптомов при сроке гестации 26 нед по отношению к показателям в 18 нед.

Ухудшение клинических характеристик заболевания было отмечено у 14 из 44 (32%) женщин с персистирующей бронхиальной астмой легкой степени тяжести и у 19 из 40 (48%) пациенток со среднетяжелой астмой. Уменьшение частоты и интенсивности проявлений заболевания в динамике беременности отмечалось соответственно у 11 (25%) и 4 (10%) пациенток с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести. У остальных женщин данных групп характер течения заболевания заметно не изменялся.

В работе не было выявлено каких-либо закономерностей в клиническом течении тяжелой бронхиальной астмы у шести беременных женщин, не получавших постоянную терапию ингаляционными кортикостероидами. Высокая частота респираторных симптомов и сниженные показатели ПСВ сохранялись у этих пациенток на протяжении всей беременности.

Совершенно иным являлся характер течения персистирующей бронхиальной астмы в группах беременных женщин, получавших базисную противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном. У пациенток этих групп в течение 4-8 нед, в зависимости от степени тяжести астмы, происходило статистически значимое уменьшение числа респираторных симптомов, увеличение показателей ПСВ, уменьшение колебаний ПСВ и степени обратимости бронхиальной обструкции. К сроку беременности 26 нед, через 8 нед от начала базисной противовоспалительной терапии, признаки хорошо контролируемой бронхиальной астмы отмечены у 46 из 54 (85%) пациенток. Еще через 4 нед у всех включенных в исследование пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, получавших ингаляционный беклометазон, отмечались все признаки, свидетельствующие об адекватном контроле заболевания.

Таким образом, у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших базисную противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами, в конце второго триместра гестации наблюдалось ухудшение течения заболевания, выражавшееся в росте числа респираторных симптомов, увеличении интенсивности бронхиальной обструкции. В то же время, использование противовоспалительной терапии ингаляционным беклометазоном за короткий период времени позволяло добиться контроля бронхиальной астмы у всех беременных пациенток с персистирующим течением заболевания.

2. Течение беременности и поздний гестоз у женщин с персистирующей бронхиальной астмой

Как показал проведенный анализ, более чем у половины беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших базисную противовоспалительную терапию, наблюдалось развитие угрозы прерывания

беременности (табл. 1). Наиболее часто данное осложнение возникало в группах пациенток со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (31 из 40; 78% и 5 из 6 случаев; 83% соответственно). Частота преждевременных родов у женщин с бронхиальной астмой более чем в 3 раза опережала аналогичный показатель в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения беременности у женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон

Осложнения беременности	Частота возникновения (n=90)	ОШ (95% ДИ) при сравнении со здоровыми беременными	p
Угроза выкидыша	56 (62%)	6,15 (3,51-10,81)	<0,001
Угроза преждевременных родов	39 (43%)	6,88 (3,60-13,16)	<0,001
Гестоз	21 (23%)	2,92 (1,45-5,88)	0,003
ХФПН	42 (47%)	5,68 (3,12-10,42)	<0,001
Преждевременные роды	11 (12%)	3,44 (1,28-9,26)	0,012

Примечание. Здесь и в табл. 2-6: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) осложняла течение беременности более чем у 40% пациенток с персистирующей астмой, не получавших ингаляционный беклометазон. У пациенток данной группы наблюдалось статистически значимое снижение показателей биофизического профиля (БФП) плода при сравнении с группой контроля ($8,98 \pm 1,46$ и $9,43 \pm 1,21$ балла соответственно, $p=0,007$). Основной вклад в различия с пациентками контрольной группы вносили характеристики БФП у женщин, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, у которых величина оценки составляла в среднем $8,19 \pm 1,03$ балла ($p < 0,001$).

По данным ультразвуковой доплерометрии при сроке гестации 26 нед у беременных женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести отмечалось значимое увеличение СДО в маточных артериях ($2,24 \pm 0,17$, при $2,01 \pm 0,55$ в группе контроля, $p=0,004$). Одновременно возрастали пульсационный индекс ($0,764 \pm 0,064$) и индекс резистентности ($0,528 \pm 0,084$) кровотока ($0,635 \pm 0,217$ и $0,472 \pm 0,123$, $p < 0,001$ и $p=0,003$ соответственно в контрольной группе).

При сроке гестации 34 нед увеличение показателей СДО в маточных артериях по отношению к контролю обнаружено во всех трех группах женщин с персистирующей бронхиальной астмой (от $1,935 \pm 0,201$ в группе женщин с легкой астмой до $2,038 \pm 0,178$ в группе пациенток с тяжелой астмой, при $1,752 \pm 0,389$ в контроле, $N=28,62$, $p < 0,001$).

Средняя масса новорожденных среди женщин с персистирующей астмой, не получавших ингаляционный беклометазон (3110 ± 449 г), была достоверно меньше ($p < 0,001$), чем среди женщин без экстрагенитальной патологии (3576 ± 297 г), что обусловлено, по-видимому, не только увеличением числа не-

доношенных детей, но и ростом частоты рождения детей с задержкой развития по гипотрофическому типу, которая оказалась почти в 3 раза выше ($p=0,001$) у пациенток с атопией (табл. 2).

Новорожденные дети от пациенток с бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон, чаще требовали увеличения периода госпитализации и перевода в отделение патологии новорожденных (табл. 2).

Таблица 2

Осложнения, отмеченные у новорожденных от пациенток с бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон, в сравнении с женщинами контрольной группы

Показатели	Контроль (n=180)	Женщины с БА (n=90)	ОШ (95% ДИ)	p
Асфиксия новорожденного	9 (5%)	11 (12%)	2,63 (1,05-6,67)	0,039
Задержка развития по гипотрофическому типу	18 (10%)	24 (27%)	3,23 (1,67-6,25)	0,001
Пролонгированная госпитализация новорожденного (более 6 сут)	16 (9%)	20 (22%)	2,93 (1,43-5,99)	0,003
Перевод ребенка в отделение патологии новорожденных	13 (7%)	14 (16%)	2,38 (1,05-5,29)	0,036

Из находившихся под наблюдением 90 беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой различной степени тяжести, не получавших терапию ингаляционными кортикостероидами, развитие гестоза отмечено у 21 (23%) пациентки. В контрольной группе беременных женщин гестоз развивался в 17 из 180 наблюдаемых случаев (9%), что было статистически значимо меньше, чем среди пациенток с бронхиальной астмой ($p=0,003$). При этом в группе беременных женщин с астмой число случаев гестоза средней и тяжелой степени составило 14 (16%), в то время как среди беременных пациенток контрольной группы только 4 (2%, $p<0,001$).

При сравнении частоты развития гестоза между группами пациенток с персистирующей бронхиальной астмой различной степени тяжести достоверных различий выявлено не было ($\chi^2=1,38$, $p=0,503$). В то же время, из 14 случаев нефропатии средней и тяжелой степени 11 (79%) приходились на группы пациенток с астмой средней и тяжелой степени тяжести.

Средний срок беременности при котором развивался гестоз у пациенток с бронхиальной астмой составил $31,4\pm 1,9$ нед ($33,6\pm 1,5$ нед в контроле, $p<0,001$). У двух пациенток с бронхиальной астмой тяжелой степени гестоз диагностирован в 29 и 32 нед, в то время как срок гестации, при котором развивался гестоз в группах женщин со среднетяжелой и легкой персистирующей бронхиальной астмой составил $31,2\pm 2,0$ и $33,9\pm 1,0$ нед соответственно ($H=9,29$, $p=0,010$).

Полученные данные свидетельствует о том, что с увеличением тяжести бронхиальной астмы происходит более ранняя манифестация гестоза. У жен-

щин с персистирующей бронхиальной астмой, у которых развивался гестоз, отмечена тенденция к более выраженным колебаниям недельных показателей пиковой скорости выдоха. В частности, при сроке гестации 26 нед средний уровень недельной вариабельности ПСВ у этих пациенток составлял $31,0 \pm 10,3\%$, при $24,0 \pm 8,5\%$ среди женщин, у которых гестоз не развивался ($p=0,002$).

В результате анализа с использования метода логистической регрессии выявлена связь между увеличением тяжести клинических проявлений астмы и возникновением гестоза. При сроке гестации 18 нед значимые регрессионные коэффициенты получены в отношении показателей процентной ПСВ, недельной вариабельности ПСВ, обратимости бронхиальной обструкции и частоты ночных симптомов астмы. Большинство из указанных зависимостей сохранялось и при сроке беременности 26 нед, когда отмечалось наибольшее число случаев ухудшения течения бронхиальной астмы (рис. 5).

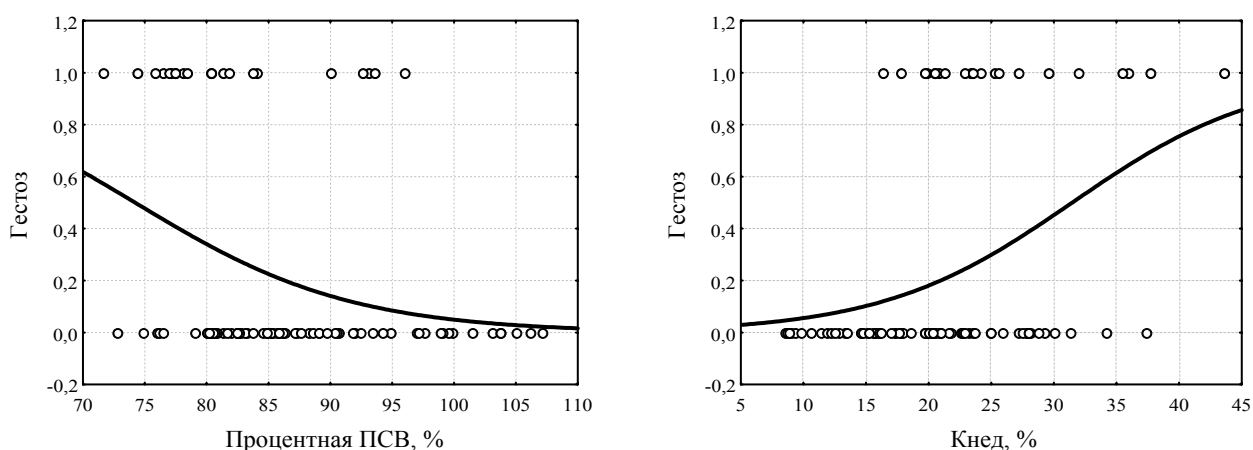


Рисунок 5. Прогностические модели развития гестоза на основании оценки клинических характеристик бронхиальной астмы, для которых отмечена статистически значимая зависимость с развитием осложнения при сроке гестации 18 нед. Здесь и на рис. 10, 11 по оси ординат представлена шкала прогностической вероятности развития гестоза, на которой единице соответствуют клинические случаи с развившимся осложнением, нулю – случаи, где гестоз отсутствовал.

У беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, получавших базисную противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном, частота развития угрозы прерывания беременности и ХФПН оказалась ниже, чем в группе пациенток, не получавших ингаляционные кортикостероиды (табл. 3). Наряду с этим в данной группе пациенток отмечена ощутимая тенденция к уменьшению числа случаев возникновения гестоза, частота которого не отличалась от таковой у беременных женщин контрольной группы (табл. 3).

Средний вес новорожденных от пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, получавших лечение с использованием ингаляционного беклометазона, был статистически значимо выше, чем в группе женщин, не получавших базисную противовоспалительную терапию. У пациенток этой группы

не обнаруживалось различий с контролем в частоте рождения детей в состоянии асфиксии, низким весом и задержкой развития по гипотрофическому типу (табл. 4 и табл. 5).

Таблица 3

Осложнения беременности у женщин с персистирующей бронхиальной астмой, получавших противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном (ИБ)

Осложнения	Частота возникновения (n=54)	ОШ (95% ДИ) при сравнении со здоровыми беременными	p	ОШ (95% ДИ) при сравнении с пациентками, не получавшими ИБ	p
Угроза выкидыша	19 (35%)	2,04 (1,04-4,0)	0,040	0,33 (0,16-0,67)	0,002
Угроза преждевременных родов	10 (19%)	2,04 (0,88-4,76)	0,100	0,30 (0,13-0,67)	0,003
Гестоз	7 (13%)	1,43 (0,56-3,70)	0,460	0,50 (0,19-1,25)	0,130
ХФПН	15 (28%)	2,5 (1,19-5,26)	0,010	0,44 (0,21-0,91)	0,030
Преждевременные роды	4 (7%)	1,96 (0,56-7,14)	0,290	0,57 (0,17-1,92)	0,370

Таблица 4

Срок родов, вес новорожденного и оценка по Апгар у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, получавших противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном (ИБ), M(s)

Показатели	Значение (n=54)	p при сравнении с контролем	p при сравнении с женщинами не получавшими ИБ
Срок родов, нед	38,4±1,4	0,006	0,780
Вес новорожденного, г	3344±420	<0,001	0,004
Оценка по Апгар через 1 мин, балл	7,7±0,7	0,020	0,340
Оценка по Апгар через 5 мин, балл	8,1±0,5	<0,001	0,440

Таблица 5

Осложнения, отмеченные у новорожденных от пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, получавших ингаляционный беклометазон (ИБ)

Показатели	Частота возникновения (n=54)	ОШ (95% ДИ) при сравнении со здоровыми беременными	p	ОШ (95% ДИ) при сравнении с пациентками, не получавшими ИБ	p
Асфиксия новорожденного	4 (7%)	1,54 (0,45-5,26)	0,50	0,58 (0,17-1,92)	0,36
Задержка развития по гипотрофическому типу	7 (13%)	1,35 (0,53-3,45)	0,54	0,41 (0,16-1,03)	0,06
Пролонгированная госпитализация новорожденного (более 6 сут)	7 (13%)	1,52 (0,59-4,0)	0,38	0,52 (0,20-1,34)	0,17
Перевод ребенка в отделение патологии новорожденных	4 (7%)	1,03 (0,31-3,33)	0,96	0,43 (0,13-1,41)	0,16

Таким образом, у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших ингаляционные кортикостероиды, наблюдалось статистически значимое увеличение частоты развития гестоза и других акушерских осложнений, отмечалось ухудшение перинатальных показателей, что подтверждает мнение о существенном неблагоприятном влиянии астмы на течение и исходы беременности (Lao T.T., 1990; Perlow J.H., 1992; Schatz M., 1996; Demissie K., 1998; Alexander S., 1998; Kramer M.S., 1995; Gluck J.C., 1993; 2000). Использование противовоспалительной терапии ингаляционным беклометазоном оказывает профилактическое влияние в отношении развития гестоза и при этом не отмечается отрицательного влияния лечения на рост плода и перинатальные исходы.

3. Особенности клеточного состава белой крови и активность фагоцитов у беременных женщин с бронхиальной астмой

При анализе изменений количественных показателей клеток белой крови у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой отмечено увеличение относительного и абсолютного содержания в периферической крови эозинофильных и базофильных гранулоцитов по сравнению с контрольной группой. В группе женщин с персистирующей астмой, не получавших ингаляционный беклометазон указанные различия сохранялись в течение всего периода наблюдения (рис. 6).

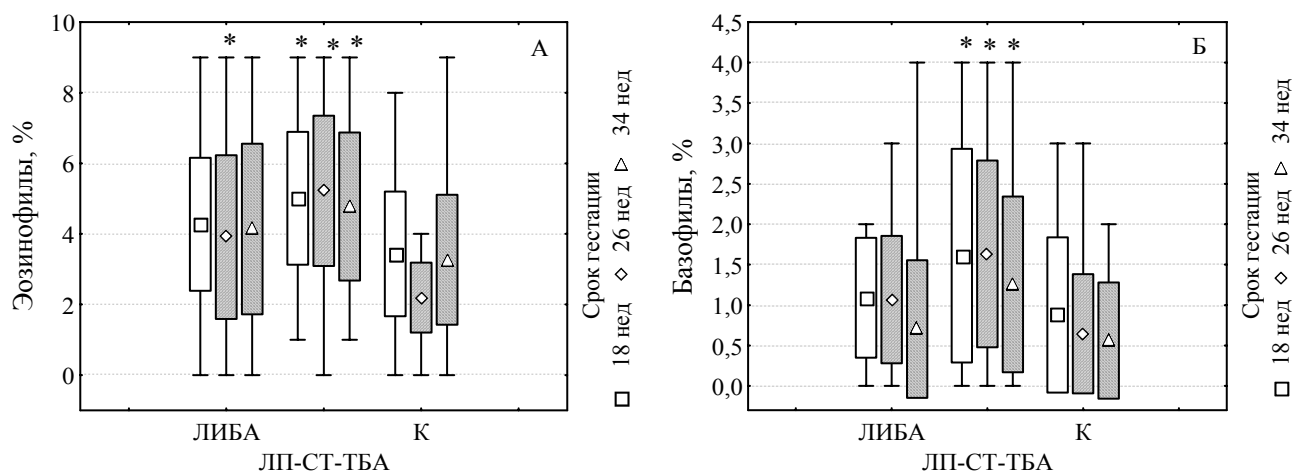


Рисунок 6. Относительное содержание эозинофилов (А) и базофилов (Б) в периферической крови беременных женщин с бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон. ЛИБА – легкая интермиттирующая бронхиальная астма; ЛП-СТ-ТБА – объединенная группа пациенток с персистирующей астмой легкой, средней и тяжелой степени; К – здоровые беременные женщины (контрольная группа). * - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

В этой же группе женщин отмечалась тенденция к росту относительного количества нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов к сроку гестации 26 нед ($\chi^2=5,14$, $p=0,076$ и $\chi^2=5,83$, $p=0,054$ соответственно). При этом абсолютное количество нейтрофилов ($5,48\pm 1,79$ Г/л) и моноцитов ($0,63\pm 0,32$ Г/л) статистически значимо опережало аналогичные показатели в группе контроля ($4,41\pm 1,16$ и $0,42\pm 0,15$ Г/л соответственно, $p<0,001$).

Наряду с ростом количественных показателей клеток-эффекторов воспаления, у пациенток с астмой наблюдалось увеличение относительного числа активных нейтрофилов по данным изучения их фагоцитарной функции, а также усиление активированной хемилюминесценции мононуклеарных клеток, свидетельствующее о возрастании функциональной активности моноцитов (рис. 7).

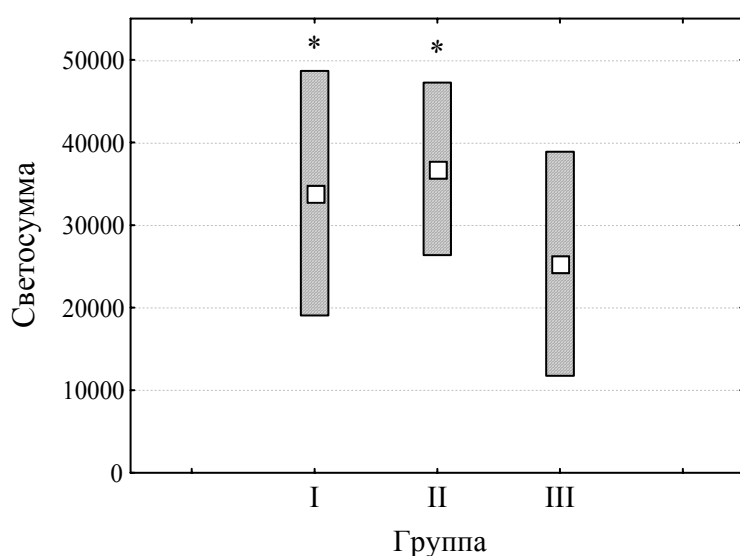


Рисунок 7. Активированная хемилюминесценция мононуклеарных клеток у беременных женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести и у здоровых беременных женщин при сроке гестации 18 нед, М(с).

I-II - Беременные с астмой, не получавшие (I) и получавшие (II) в дальнейшем ингаляционный беклометазон; III - Здоровые беременные женщины; * - $p<0,05$ при сравнении со здоровыми женщинами. $p_{I-III}=0,047$; $p_{II-III}=0,014$

При помощи линейного регрессионного анализа при сроке гестации 18 нед выявлена связь между относительным количеством эозинофилов, моноцитов и нейтрофилов и показателями пикфлоуметрии, характеризующими выраженность бронхиальной обструкции. У пациенток с астмой, не получавших ингаляционный беклометазон, эта зависимость сохранялась при сроке гестации 26 нед, когда у них чаще всего наблюдалось ухудшение течения бронхиальной астмы. Направленность связей указывала на отрицательную динамику показателей пикфлоуметрии на фоне роста концентрации клеток воспаления.

В группах женщин с персистирующей бронхиальной астмой, получавших терапию ингаляционным беклометазоном, в динамике беременности происходило статистически значимое уменьшение относительного и абсолютного содержания моноцитов ($\chi^2=35,43$, $p<0,001$ и $\chi^2=34,04$, $p<0,001$ соответственно) и эозинофилов ($\chi^2=36,46$, $p<0,001$ и $\chi^2=25,48$, $p<0,001$ соответственно) по отношению к показателям до начала лечения. Наряду с этим, в этой группе пациенток происходило снижение функциональной активности моноцитов, о чем свидетельствовало уменьшение величин активированной хемилюминесценции мо-

нонуклеарных клеток ($\chi^2=12,9$, $p=0,002$; 36804 ± 10990 , 29386 ± 5752 и 27120 ± 4839 в 18, 26 и 34 нед соответственно).

Таким образом, у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой наблюдается увеличение содержания в периферической крови клеток моноцитарно-гранулоцитарного ростка кроветворения, наряду с ростом функциональной активности моноцитов и нейтрофилов. Эти изменения, по-видимому, обусловлены наличием и интенсивностью хронического воспалительного процесса в слизистой бронхов, что подтверждается нормализующим влиянием противовоспалительной терапии ингаляционным беклометазоном в отношении количественных показателей эозинофилов и моноцитов, а также функциональной активности мононуклеарных клеток.

4. Особенности клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый профиль и растворимые молекулы адгезии у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой

Проводимый в динамике беременности анализ показателей клеточного иммунитета у женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон, выявил статистически значимое увеличение относительного уровня CD4+ Т-лимфоцитов в сроки гестации 26 и 34 нед по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (рис. 8).

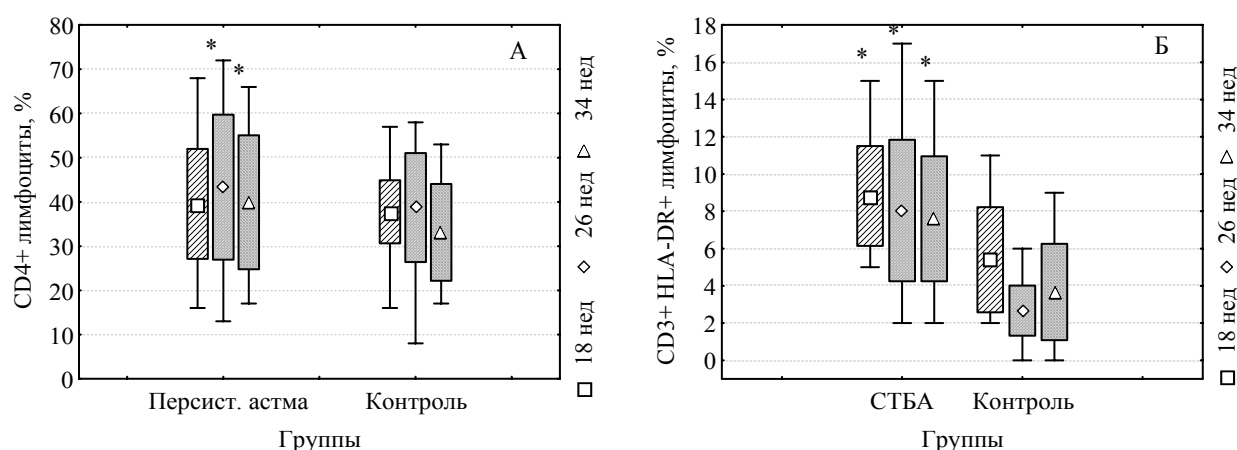


Рисунок 8. А. Относительное содержание Т-хелперов (CD4+) в периферической крови беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой и у здоровых беременных пациенток (контроль) в динамике беременности. Динамика изменений содержания клеток (ANOVA Фридмана): Здоровые женщины - $\chi^2=24,13$, $p<0,001$; персистирующая (персист.) астма - $\chi^2=3,36$, $p=0,187$. Б. Относительное содержание активных Т-лимфоцитов (CD3+ HLA-DR+). Здоровые женщины - $\chi^2=4,93$, $p=0,085$; бронхиальная астма средней степени тяжести (СТБА) - $\chi^2=9,55$, $p=0,008$. * - различия достоверны при сравнении с контролем. Результаты представлены в виде среднего, его стандартного отклонения (столбцы), максимальных и минимальных значений вариационного ряда.

Колебания относительного содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой сопровождались увеличением соотношения CD4+/CD8+ при сроке гестации 34 нед до $4,3 \pm 4,1$, что было выше, чем в контроле ($2,0 \pm 1,7$; $p < 0,001$).

У беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести, не получавших ингаляционный беклометазон, на протяжении всего периода наблюдения отмечались более высокие показатели относительного содержания активных (HLA-DR+) Т-лимфоцитов по сравнению с пациентками группы контроля (рис. 8). При этом прослеживалась зависимость между уровнем активных Т-лимфоцитов и содержанием эозинофилов в периферической крови ($r=0,62$, $p=0,001$), что, возможно, указывает на наличие прямой связи между увеличением концентрации активных Т-клеток и интенсивностью аллергического воспаления.

Выявленные особенности в количественных показателях Т-лимфоцитов, по-видимому, обусловлены течением атопического воспаления у пациенток с персистирующей бронхиальной астмой и ролью данных клеток в патогенезе заболевания (Corrigan C.J., 1993; Durham S.R., 2000; Romagnani S., 2000). Это мнение подтверждается результатами регрессионного анализа, позволившим выявить зависимость между клиническими характеристиками бронхиальной астмы и содержанием в периферической крови отдельных субпопуляций Т-клеток. Независимо от срока гестации возрастание уровня CD4+ клеток отрицательно коррелировало с величиной процентной ПСВ и сопровождалось ростом недельных колебаний пиковой скорости выдоха. Согласно выявленным регрессионным зависимостям ухудшение клинических характеристик бронхиальной астмы, в частности, увеличение частоты дневных и ночных симптомов заболевания, а также частоты использования ингаляционных бронходилататоров, имело связь с возрастанием уровня CD4+ Т лимфоцитов.

Таким образом, изменения Т-клеточного состава лимфоцитов в динамике беременности у пациенток с бронхиальной астмой зависят от клинического течения заболевания и его тяжести, свидетельствуя о значимой роли Т-лимфоцитов, в частности, CD4+ клеток в патогенезе бронхиальной астмы во время беременности и, возможно, в развитии акушерских осложнений.

Анализ характеристик гуморального иммунитета у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон, выявил статистически значимые различия в концентрации иммуноглобулинов класса G, M и E при сравнении с беременными женщинами контрольной группы (рис. 9). При этом у пациенток с атопическим воспалением при сроке гестации 26 нед отмечено двукратное увеличение уровня IgG ($14,76 \pm 4,71$

г/л) и IgM ($3,25 \pm 1,38$ г/л) по сравнению с беременными женщинами без экстрагенитальной патологии ($7,94 \pm 3,95$ и $1,44 \pm 0,49$ г/л соответственно, $p < 0,001$).

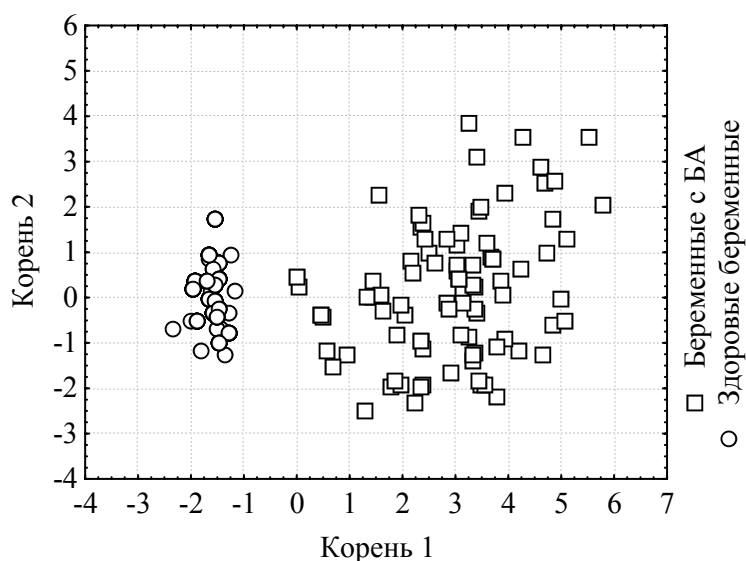


Рисунок 9. Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении показателей гуморального иммунитета у пациенток с персистирующей бронхиальной астмой (БА) и у здоровых беременных женщин при сроке гестации 26 нед.

Характеристики дискриминантной функции:

$\lambda = 0,005$; $F = 1043,5$; $p < 0,001$

Одной из основных задач настоящего исследования являлось изучение у беременных пациенток с персистирующей бронхиальной астмой содержания в периферической крови цитокинов аллергического воспаления ИЛ-4, ИЛ-5 и провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИФН-гамма. При сроке гестации 18 нед у женщин данной группы обнаруживалось увеличение уровня ИЛ-5 ($Me = 65$ пг/мл; 25%-75%=0-340 пг/мл, $p = 0,013$) и тенденция к росту концентрации ИЛ-4 ($Me = 30$ пг/мл; 25%-75%=0-120 пг/мл, $p = 0,061$) по сравнению с беременными пациентками из группы контроля ($Me = 0$; 25%-75%=0-90 пг/мл и $Me = 0$ пг/мл; 25%-75%=0-60 пг/мл для ИЛ-5 и ИЛ-4 соответственно). Кроме того, у пациенток с персистирующей астмой отмечено возрастание сывороточного содержания ФНО-альфа ($Me = 45$ пг/мл; 25%-75%=0-250 пг/мл, при $Me = 0$ пг/мл; 25%-75%=0-145 пг/мл в контроле, $p = 0,039$), прежде всего за счет значимого увеличения концентрации данного цитокина у беременных женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести.

При анализе динамики концентрации изученных цитокинов у пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, не получавших ингаляционный беклометазон, отмечена тенденция к росту содержания ИЛ-5 к сроку гестации 26 нед ($\chi^2 = 4,68$, $p = 0,096$), в то время как уровень ИЛ-4 изменялся незначительно ($\chi^2 = 2,05$, $p = 0,358$). Статистически значимые различия в концентрации ИЛ-5 между пациентками с персистирующей астмой и здоровыми беременными женщинами сохранялись в течение всего периода наблюдения. При сроке гестации 34 нед уровень ИЛ-4 у женщин с аллергическим воспалением ($Me = 65$ пг/мл; 25%-75%=0-90) также достоверно опережал аналогичный показатель в группе контроля ($Me = 0$ пг/мл; 25%-75%=0-65 пг/мл, $p = 0,013$).

Анализ зависимостей между концентрацией в сыворотке крови изученных цитокинов и характеристиками клинического течения бронхиальной астмы выявил корреляционную связь между уровнями ИЛ-4, ФНО-альфа и величиной недельных колебаний пиковой скорости выдоха при сроке гестации 26 нед ($r=0,31$, $p=0,005$ и $r=0,37$, $p=0,002$ соответственно). Кроме того, в этот же период беременности отмечена зависимость между уровнями ИЛ-4, ИЛ-5 и величиной процентной ПСВ ($r=-0,29$, $p=0,009$ и $r=-0,33$, $p=0,007$ соответственно), интерлейкином-4 и частотой ночных симптомов заболевания ($r=0,27$, $p=0,007$), уровнем ИЛ-5 и числом ингаляций бета2-адреномиметиков короткого действия ($r=0,31$, $p=0,003$). При сроке гестации 34 нед отмечена зависимость между концентрацией в сыворотке крови ФНО-альфа и процентной ПСВ ($r=-0,22$, $p=0,03$), интерлейкином-5 и частотой ночных симптомов астмы ($r=0,29$, $p=0,008$).

Оценка зависимостей между уровнями цитокинов и концентрацией регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов выявила положительную корреляционную связь между абсолютным уровнем CD4+ Т-лимфоцитов и ИЛ-4 при сроке гестации 26 и 34 нед ($r=0,33$, $p=0,001$ и $r=0,31$, $p=0,003$ соответственно). При сроке беременности 26 нед величины сывороточной концентрации ФНО-альфа также положительно коррелировали с уровнем CD4+ клеток ($r=0,29$, $p=0,011$).

В работе выявлена зависимость между сывороточной концентрацией цитокинов аллергического воспаления и относительным содержанием в периферической крови активных Т-лимфоцитов. Так, при сроке гестации 26 нед отмечена связь между уровнем HLA-DR+ Т-клеток и концентрацией ИЛ-5 ($r=0,43$, $p=0,032$). В третьем триместре уровень активных Т-лимфоцитов положительно коррелировал с количественными показателями ИЛ-4 ($r=0,49$, $p=0,010$).

Таким образом, у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой отмечается увеличение концентрации в сыворотке крови цитокинов аллергического воспаления ИЛ-4 и ИЛ-5, а также возрастание уровня ФНО-альфа, что коррелирует с усилением клинических проявлений заболевания, ухудшением показателей пикфлоуметрии, увеличением содержания Т-хелперов и активных Т-клеток.

Одним из важных наблюдений, сделанных в настоящем исследовании, явилось наличие роста концентрации в сыворотке периферической крови беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести растворимых форм межклеточных молекул адгезии sICAM-1 при сроках гестации 18 и 26 нед ($322,5\pm 178,1$ и $392,9\pm 235,5$ нг/мл соответственно, при $161,0\pm 78,2$ и $180,3\pm 109,5$ нг/мл в контроле, $p=0,004$ и $p=0,002$).

Известно, что межклеточные молекулы адгезии имеют важное значение в иммуноопосредованных воспалительных реакциях, которые играют центральную роль в патогенезе атопической бронхиальной астмы (Bjornsdottir U.S.,

1999; Jahnova E., 2002; Lee K.S., 2003). Усиление экспрессии ICAM-1 относится к признакам активации эндотелиальных клеток (Wang X., 2002). В настоящем исследовании увеличение концентрации растворимых молекул адгезии, судя по всему, имело отношение к последующему развитию у части пациенток с бронхиальной астмой позднего гестоза, учитывая результаты проведенного регрессионного анализа, обнаружившим прямую зависимость между высоким уровнем sICAM-1 при сроке гестации 18 и 26 нед и возникновением осложнения.

При оценке характеристик клеточного иммунитета у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, получавших противовоспалительную терапию ингаляционным беклометазоном, в динамике гестации отмечалось уменьшение относительного количества CD4⁺ лимфоцитов ($\chi^2=9,44$, $p=0,009$), наряду с тенденцией к росту абсолютного содержания CD8⁺ клеток ($\chi^2=4,70$, $p=0,095$). При этом к сроку гестации 26 нед в этой группе женщин происходило уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺ по сравнению с аналогичным показателем, полученном при включении пациенток в исследование ($\chi^2=6,26$, $p=0,044$).

В динамике наблюдаемого периода у беременных женщин, получавших ингаляционный беклометазон, происходило уменьшение относительного и абсолютного количества активных Т-лимфоцитов ($\chi^2=15,30$, $p<0,001$ и $\chi^2=10,80$, $p=0,005$ соответственно). При этом относительный уровень этих клеток статистически значимо снижался к 26 нед беременности и затем практически не изменялся ($10,0\pm 3,63\%$ и $3,87\pm 2,0\%$ в 18 и 26 нед соответственно, $p<0,001$).

Сравнительный анализ количественных характеристик лимфоцитов у пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, получавших разное лечение, выявил значимое снижение относительного количества CD4⁺ лимфоцитов среди пациенток, получавших ингаляционный беклометазон по сравнению с женщинами с неконтролируемой астмой при сроке гестации 26 нед ($37,54\pm 10,90$ и $43,33\pm 16,40\%$ соответственно, $p=0,005$). У пациенток, получавших противовоспалительную терапию, в этом же сроке гестации отмечено более низкое соотношение CD4/CD8 ($1,86\pm 0,77$ и $2,41\pm 1,86$ соответственно, $p=0,062$) и относительное содержание HLA-DR⁺ Т-лимфоцитов ($3,87\pm 1,99$ и $8,04\pm 3,80\%$ соответственно, $p<0,001$), чем у женщин, не получавших ингаляционный беклометазон.

В динамике базисной противовоспалительной терапии у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой происходило уменьшение содержания иммуноглобулинов класса G, M и E, а также ЦИК (χ^2 от 26,04 до 58,17; $p<0,001$ для всех показателей). В результате при сроке гестации 26 нед уровень указанных иммуноглобулинов и ЦИК в этой группе женщин был статистически значимо ($p<0,001$ для всех показателей) меньше, чем среди пациенток, не получавших противовоспалительную терапию.

У женщин с персистирующей астмой, получавших ингаляционный беклометазон, в динамике беременности наблюдалось снижение концентрации в сыворотке периферической крови ФНО-альфа (Me=55 пг/мл; 25%-75%=0-270 пг/мл и Me=0 пг/мл; 25%-75%=0-80 пг/мл в 18 и 26 нед соответственно, $\chi^2=9,50$, $p=0,009$). Статистически значимые изменения были выявлены в отношении сывороточного содержания ИЛ-4, концентрация которого снижалась к сроку гестации 26 нед (Me=40 пг/мл; 25%-75%=0-210 пг/мл и Me=0 пг/мл; 25%-75%=0-60 пг/мл в 18 и 26 нед соответственно, $\chi^2=8,50$, $p=0,014$). Похожая тенденция отмечена и для другого цитокина аллергического воспаления - ИЛ-5 (Me=195 пг/мл; 25%-75%=0-540 пг/мл и Me=15 пг/мл; 25%-75%=0-270 пг/мл в 18 и 26 нед соответственно, $\chi^2=4,54$, $p=0,103$).

При сравнении уровней изученных цитокинов у беременных пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, получавших разную терапию, при сроке гестации 26 нед выявлено, что уровень ФНО-альфа и ИЛ-5 был статистически значимо выше среди женщин, не получавших ингаляционный беклометазон ($p=0,002$ и $p=0,007$ соответственно). При сроке гестации 34 нед между указанными группами сохранялись различия в концентрации ФНО-альфа ($p=0,032$), наряду с чем наблюдалась тенденция к снижению концентрации ИЛ-4 у пациенток, получавших противовоспалительное лечение ($p=0,078$).

Изучение содержания растворимых форм межклеточных молекул адгезии у беременных женщин, получавших лечение ингаляционными кортикостероидами, в динамике гестации выявило отчетливую тенденцию к уменьшению концентрации sICAM-1 ($\chi^2=6,11$, $p=0,071$). В 26 нед гестации средний уровень sICAM-1 в этой группе пациенток составил $210,3 \pm 112,9$ нг/мл (при $369,3 \pm 205,6$ в 18 нед). При этом уровень sICAM-1 у беременных женщин с персистирующей астмой, получавших противовоспалительную терапию при сроке 26 и 34 нед был статистически значимо меньше, чем у пациенток, не получавших ингаляционный беклометазон ($p=0,006$ и $p=0,017$ соответственно).

В динамике наблюдения у беременных женщин, получавших противовоспалительную терапию, происходило уменьшение показателей активированной хемилюминесценции мононуклеаров ($\chi^2=12,93$, $p=0,002$), в отличие от пациенток с неконтролируемой астмой, у которых при сроке гестации 26 нед хемилюминесцентная активность указанных клеток нарастала.

Кроме того, использование ингаляционного беклометазона сопровождалось уменьшением уровня активных нейтрофилов ($\chi^2=27,35$, $p<0,001$). При сроке гестации 26 нед уровень этих клеток у пациенток, получавших противовоспалительную терапию, не отличался от аналогичного показателя в группе здоровых беременных женщин ($p=0,340$) и был меньше, чем у женщин, не получавших ингаляционные кортикостероиды ($p=0,032$).

Таким образом, лечение беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой ингаляционным беклометазоном сопровождается уменьшением концентрации в сыворотке крови ФНО-альфа и ИЛ-5 и снижением уровня растворимых молекул адгезии, что может свидетельствовать о протективном эффекте противовоспалительной терапии в отношении функционального состояния эндотелия сосудов микроциркуляции у этих пациенток. Кроме того, в динамике терапии ингаляционным беклометазоном происходит нормализация функциональной активности фагоцитов, связанное, по видимому, с уменьшением примирования этих клеток на фоне снижения интенсивности воспалительного процесса в бронхах.

5. Роль нарушений в иммунном гомеостазе и системе цитокиновой регуляции иммунного ответа в развитии гестоза у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что характер течения бронхиальной астмы во время беременности играет роль в увеличении частоты гестоза. В пользу подобного заключения свидетельствовали полученные результаты при изучении лабораторных характеристик, имеющих непосредственное отношение к активности атопического воспаления.

По результатам нелинейного регрессионного анализа отмечалась связь между количественными характеристиками ряда клеток белой крови и развитием у пациенток с персистирующей бронхиальной астмой гестоза. В частности, при сроке гестации 18 нед значимые регрессионные коэффициенты получены в отношении показателей общего содержания лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов, относительного содержания моноцитов и эозинофилов. Величина правильной классификации группы женщин с гестозом при использовании указанных показателей белой крови в 18 и 26 нед составляла 43%.

Оценка зависимостей между развитием гестоза и характеристиками клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой обнаружила значимую связь в отношении показателей содержания в периферической крови CD4+ лимфоцитов при сроке гестации 18 и 26 нед и активных Т-лимфоцитов в конце второго триместра беременности (26 нед). Для беременных женщин с бронхиальной астмой, чья беременность осложнялась гестозом, было характерно увеличение относительного количества указанных клеток. Прогностические возможности оценки уровня Т-хелперов в отношении развития гестоза в то же время оказались невелики. Лишь 23% па-

циенток были правильно классифицированы в группу с гестозом при использовании методов нелинейного оценивания в сроке гестации 18 нед.

Гораздо более высокая прогностическая ценность отмечена для показателей относительного содержания в периферической крови HLA-DR⁺ Т-лимфоцитов. При сроке гестации 26 нед использование данного предиктора позволило правильно классифицировать 73% женщин, у которых в дальнейшем беременность осложнялась гестозом.

Оценка уровней растворимых молекул адгезии у пациенток с астмой в условиях развившегося гестоза не выявила значимых отличий от аналогичных характеристик у беременных женщин с атопией, у которых гестоз отсутствовал. В то же время, как показал регрессионный анализ у женщин с персистирующей бронхиальной астмой наблюдалась значимая связь между концентрацией в сыворотке периферической крови sICAM-1 при сроке гестации 26 нед и последующим возникновением гестоза. При этом прогностическая ценность независимой переменной, характеризующей уровень sICAM-1, в регрессионной модели составляла 55% (рис. 10).

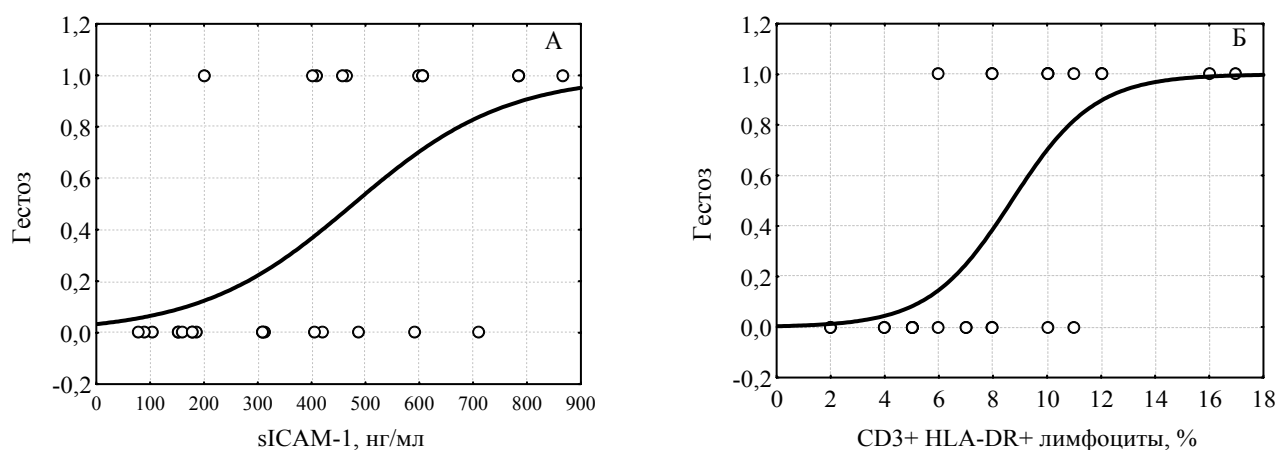


Рисунок 10. Прогностические модели развития гестоза по данным оценки содержания sICAM-1 (А) и активных (HLA-DR⁺) Т-лимфоцитов (Б) у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой при сроке гестации 26 нед.

Провоспалительные цитокины относятся к числу важных медиаторов, способствующих усилению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток (Alvaro M., 2000; Woltmann G., 2000; Choo J.H., 2003). Проведение регрессионного анализа с целью создания прогностической модели развития гестоза у пациенток с бронхиальной астмой на основании оценки количественных характеристик цитокинового профиля позволил выявить зависимости между развитием осложнения и ростом сывороточной концентрации ФНО-альфа и ИЛ-4 при сроках гестации 18 и 26 нед (рис. 11).

Оценка содержания цитокинов при сроке гестации 34 нед показала, что у беременных пациенток с развившимся на фоне бронхиальной астмы гестозом

средний уровень ФНО-альфа (Me=40 пг/мл; 25%-75%=10-680 пг/мл) и ИЛ-4 (Me=65 пг/мл; 25%-75%=0-105 пг/мл) был выше, чем среди женщин, у которых гестоз отсутствовал (Me=20 пг/мл; 25%-75%=0-130 пг/мл и Me=40 пг/мл; 25%-75%=0-80 пг/мл для ФНО-альфа и ИЛ-4 соответственно, $p=0,001$ и $p=0,021$ соответственно).

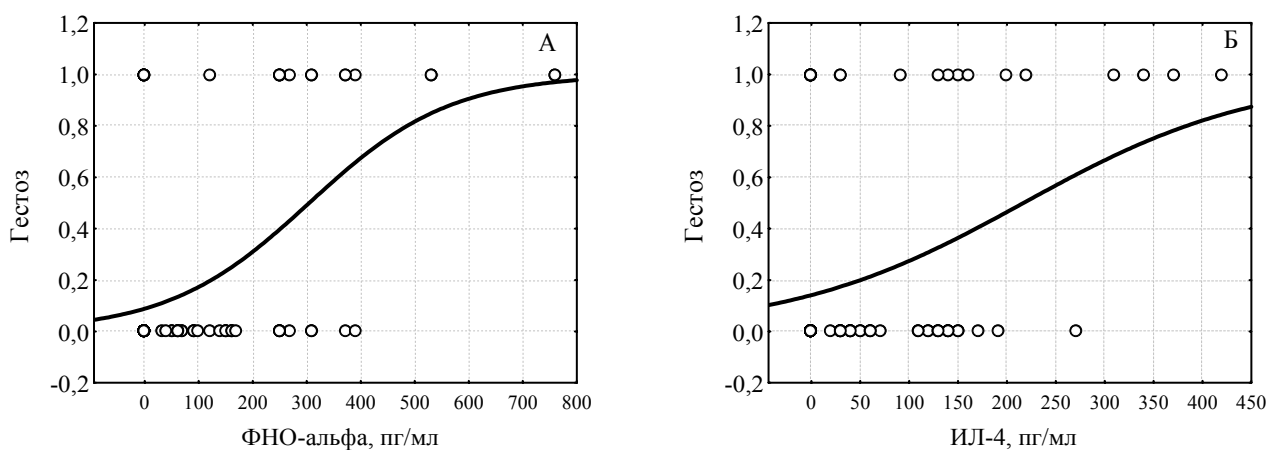


Рисунок 11. Прогностические модели развития гестоза по данным оценки содержания ФНО-альфа (А) и ИЛ-4 (Б) у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой при сроке гестации 18 нед.

Прогностические возможности определения содержания цитокинов в отношении развития гестоза по данным регрессионного анализа, тем не менее, оказались недостаточно высокими. Уровень правильной классификации при использовании в качестве предиктора ФНО-альфа составлял 43% при сроке гестации 18 нед и только 14% в конце второго триместра беременности. Предиктивная ценность концентрации ИЛ-4 в обоих изученных сроках беременности составила 24% (рис. 11).

Таким образом, у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой наблюдаются зависимости между развитием гестоза и увеличением концентрации в периферической крови клеток моноцитарно-гранулоцитарного ростка, Т-хелперов и активных Т-лимфоцитов. Кроме того, для беременных женщин с атопическим воспалением, у которых присутствует высокий риск развития осложнения, характерно увеличение содержания в сыворотке крови ФНО-альфа, ИЛ-4 и растворимых форм межклеточных молекул адгезии.

6. Течение беременности, особенности иммунного гомеостаза и цитокиновой регуляции иммунного ответа у беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Оценка характера течения беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) выявила увеличение частоты акушерских осложнений по

сравнению с пациентками без экстрагенитальной патологии (табл. 6). Поздний гестоз осложнил течение беременности у 16 (18%) женщин с АИТ. В структуре гестоза по степени его тяжести преобладала нефропатия легкой степени (10 случаев из 16; 62%), у 4 (25%) пациенток развилась нефропатия средней степени тяжести и у 2 женщин (13%) – тяжелая нефропатия.

При анализе связей между развитием гестоза у беременных женщин с АИТ и изученными лабораторными характеристиками функционального состояния щитовидной железы при сроках гестации 18 и 26 нед достоверных зависимостей выявлено не было.

При ретроспективном анализе в 18 нед беременности обнаружена тенденция к росту концентрации антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови тех пациенток с АИТ, у которых беременность в последующем осложнилась поздним гестозом (247 ± 110 МЕ/мл, против 160 ± 90 МЕ/мл, $p=0,001$). Результаты нелинейного регрессионного анализа также подтверждали наличие зависимости между интенсивностью аутоиммунного повреждения щитовидной железы и риском развития данного осложнения.

Таблица 6

Осложнения беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Осложнения	Частота возникновения (n=90)	ОШ (95% ДИ) при сравнении группой контроля	p
Угроза выкидыша	53 (59%)	5,4 (3,1-9,4)	<0,001
Угроза преждевременных родов	41 (46%)	7,5 (4,0-14,3)	<0,001
Гестоз	16 (18%)	2,1 (0,99-4,4)	0,054
ХФПН	39 (43%)	5,0 (2,7-9,1)	<0,001
Преждевременные роды	9 (10%)	2,8 (0,99-7,7)	0,052

Изучение количественных показателей клеток белой крови у беременных женщин с АИТ не обнаружило статистически значимых различий в относительном содержании нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов по сравнению с беременными пациентками группы контроля независимо от срока беременности. Исключение составило содержание моноцитов, относительный уровень которых оказался повышенным по сравнению с показателями у беременных женщин без экстрагенитальной патологии в 26 нед гестации ($8,78 \pm 3,65\%$, при $6,63 \pm 1,86\%$ в контроле, $p<0,001$). Наряду с ростом концентрации моноцитов, у пациенток с АИТ в этом сроке беременности наблюдалось увеличение интенсивности активированной зимозаном хемиллюминесценции мононуклеарных клеток (51234 ± 18538 , при 37204 ± 12071 в контроле, $p=0,013$).

При оценке количественных характеристик регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у пациенток с АИТ, независимо от срока гестации, отмечено значимое преобладание по сравнению с беременными группы контроля CD4+ клеток ($p=0,017$; $p=0,005$; $p<0,001$ в 18, 26 и 34 нед соответственно), в то время

как уровень CD8⁺ лимфоцитов снижался ($p < 0,001$ в 26 и 34 нед при сравнении с контролем). При сроке беременности 26 нед CD4/CD8 соотношение у пациенток с АИТ составляло $4,8 \pm 2,7$, что достоверно превышало аналогичный показатель у беременных женщин без экстрагенитальной патологии ($1,86 \pm 0,59$, $p < 0,001$). Уровень Т-хелперов положительно коррелировал с содержанием антител к тиреопероксидазе, при этом наибольшая зависимость отмечена в первой половине гестации ($r = 0,48$, $p = 0,001$).

Одной из отмеченных особенностей клеточного иммунитета у беременных женщин с изученной аутоиммунной патологией явилось увеличение относительной концентрации Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR рецепторы, что свидетельствовало об усилении активности Т-клеточного пула лимфоцитов у пациенток этой группы ($10,88 \pm 5,54\%$ при $5,40 \pm 2,82\%$ в контрольной группе, $p < 0,001$). Содержание активных Т-лимфоцитов, также как и в случае CD4⁺ клеток, положительно коррелировало с уровнем аутоантител при сроке гестации 18 и 26 нед ($r = 0,37$, $p = 0,009$ и $r = 0,32$, $p = 0,021$ соответственно), а также с концентрацией ТТГ при сроке 18 нед ($r = 0,41$, $p = 0,005$).

Согласно проведенному регрессионному анализу, развитие гестоза среди женщин с АИТ наблюдалось преимущественно у пациенток с высокой Т-клеточной активностью. Так у 10 из 16 (63%) беременных женщин с АИТ, у которых развилось осложнение, уровень активных Т-клеток в конце второго триместра (26 нед) превышал 10% (в среднем $12,7 \pm 4,2\%$), в то время как среди пациенток у которых гестоз отсутствовал, концентрация HLA-DR⁺ Т-лимфоцитов составляла в среднем $7,6 \pm 3,1\%$ ($p < 0,001$).

Оценка характеристик гуморального иммунитета у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом при сроке гестации 26 нед выявила увеличение уровней IgG ($14,2 \pm 3,7$ г/л) и IgM ($3,8 \pm 1,2$ г/л) по сравнению со здоровыми беременными женщинами ($p < 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно). Наряду с этим у пациенток с аутоиммунной патологией отмечено увеличение концентрации ЦИК ($68,8 \pm 24,5$ опт ед., $p < 0,001$, при сравнении с контролем).

Кроме изменений в характеристиках клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин с АИТ при сроке гестации 26 нед обнаружено увеличение концентрации растворимых форм межклеточных молекул адгезии sICAM-1 ($p < 0,001$) и провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-2 ($p < 0,001$, $p = 0,01$ соответственно, при сравнении с контролем). В этом же сроке беременности у женщин с АИТ отмечен рост сывороточного уровня ИФН-гамма ($p = 0,037$, при сравнении с контролем).

Обнаруженные изменения в концентрации провоспалительных цитокинов и растворимых молекул адгезии обладали наиболее выраженной зависимостью с последующим развитием у части пациенток с АИТ позднего гестоза. Прогно-

стическая ценность высоких показателей ФНО-альфа (более 140 пг/мл) и ИЛ-2 (более 90 пг/мл) при сроке гестации 26 нед составляла 49 и 30% соответственно. Величина правильной классификации в отношении развития гестоза у пациенток с АИТ при использовании в качестве предикторов концентрации в периферической крови sICAM-1 (более 500 нг/мл) и активных Т-клеток (более 12% от уровня Т-лимфоцитов) в конце второй половины беременности составила 57 и 48% соответственно.

Таким образом, у беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом наблюдаются нарушения в иммунном гомеостазе и системе цитокиновой регуляции иммунного ответа, выражающиеся в активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета и росте концентрации в периферической крови цитокинов воспаления, что, судя по полученным результатам, связано с увеличением у этих пациенток частоты развития позднего гестоза.

7. Дискретный плазмаферез и ультрафиолетовое облучение крови при лечении беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита

Для оценки эффективности и изучения механизмов терапевтического влияния методики комбинированного дискретного плазмафереза (ПА) и ультрафиолетового облучения (УФО) крови осуществлено лечение 27 беременных пациенток с нефропатией средней степени тяжести на фоне АИТ (группа 1), которое сравнивали с результатами стандартной терапии у 27 пациенток с АИТ и гестозом аналогичной степени тяжести (группа 2). В таблице 7 представлены основные клинические и лабораторные характеристики на момент включения пациенток с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита в исследование.

Таблица 7
Клинико-лабораторные показатели у пациенток с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита при включении в исследование

Показатели	Беременные с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита (n=54)
Систолическое АД, мм.рт.ст.	151,1±13,8
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	101,5±17,1
Среднее АД, мм.рт.ст	118,0±13,9
Протеинурия, г/сут	0,913±0,307
Отеки II-III степени, абс.(отн.) частоты	38 (70%)

В процессе терапии в обеих группах беременных женщин наблюдалась тенденция к нормализации показателей системной гемодинамики, выражавшаяся в уменьшении систолического и диастолического артериального давления. На 5 день исследования среднее АД у пациенток с АИТ, получавших ком-

бинированную терапию, была статистически значимо меньше, чем у женщин, у которых не использовались эфферентные методы лечения (Me=106 мм.рт.ст.; 25%-75%=102-108 мм.рт.ст. и Me=112 мм.рт.ст.; 25%-75%=102-115 мм.рт.ст. в 1-й и 2-й группах соответственно, $p=0,020$).

На 5 день терапии в обеих группах пациенток было отмечено значительное уменьшение суточной потери белка с мочой. При этом у 6 (22%) и 3 (12%) беременных женщин из 1-й и 2-й групп соответственно белок в моче не обнаруживался ($p=0,338$). И в дальнейшем динамика изменений этого показателя достоверно между группами не различалась. Не было выявлено также различий между исследуемыми группами в характеристиках отечного синдрома.

До начала лечения нарушения со стороны гемодинамических характеристик кровотока в маточных артериях выявлялись у 17 из 27 (63%) и 21 из 27 (78%) беременных женщин в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,232$). На фоне проводимой терапии в обеих исследуемых группах женщин наблюдалось уменьшение индексов кровотока в маточных артериях, что было, по-видимому, связано со снижением общего периферического сопротивления сосудов. В то же время, в результате сравнительного анализа изученных характеристик ультразвуковой доплерометрии на 8 и 11 день наблюдения отмечены более высокие показатели СДО ($p=0,022$), ПИ ($p=0,009$) и ИР ($p=0,001$) в маточных артериях пациенток из группы беременных женщин с АИТ, не получавших эфферентную терапию.

В результате проводимого лечения у беременных женщин, получавших эфферентную терапию, наблюдалось уменьшение общего содержания лейкоцитов крови ($8,60\pm 2,54$ и $6,60\pm 0,58$ Г/л соответственно до лечения и на 14 день наблюдения, $\chi^2=12,35$, $p=0,001$), в то время как среди пациенток, получавших традиционное лечение этот показатель не претерпевал заметных изменений ($\chi^2=5,22$, $p=0,118$). Как показал анализ морфологического состава лейкоцитов, в динамике эфферентной терапии происходило уменьшение относительного количества моноцитов ($9,33\pm 2,97$ и $6,29\pm 1,76\%$ соответственно до лечения и на 14 день наблюдения, $\chi^2=11,62$, $p=0,003$), в то время как относительный уровень остальных клеточных форм лейкоцитов изменялся незначительно.

В то же время, у пациенток первой группы наблюдались изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов, в частности, уменьшение относительного и абсолютного уровня Т-хелперов ($\chi^2=9,78$, $p=0,026$ и $\chi^2=12,87$, $p<0,001$ соответственно) и снижение CD4/CD8 соотношения ($\chi^2=11,44$, $p=0,004$). Количественные характеристики основных субпопуляций Т-лимфоцитов у пациенток с АИТ, получавших традиционную терапию, в динамике наблюдения изменялись незначительно ($\chi^2=2,56$, $p=0,211$ и $\chi^2=1,98$, $p=0,289$ для относительного содержания CD4+ и CD8+ лимфоцитов соответственно).

Особый интерес вызывает обнаруженное влияние терапии с использованием эфферентных методов на количество активных (CD3+ HLA-DR+) Т-лимфоцитов. У пациенток, получавших комбинированное лечение к 8 дню наблюдения происходило достоверное уменьшение относительного содержания HLA-DR+ Т-лимфоцитов ($13,85 \pm 7,03$ и $9,04 \pm 2,81\%$ соответственно до лечения и на 8 день, $p=0,035$), тогда как у беременных женщин с АИТ, у которых эфферентные методы не использовались, наблюдалась только тенденция к снижению относительного числа указанных клеток ($15,61 \pm 5,50$ и $13,65 \pm 3,75\%$ соответственно до лечения и на 8 день, $p=0,098$).

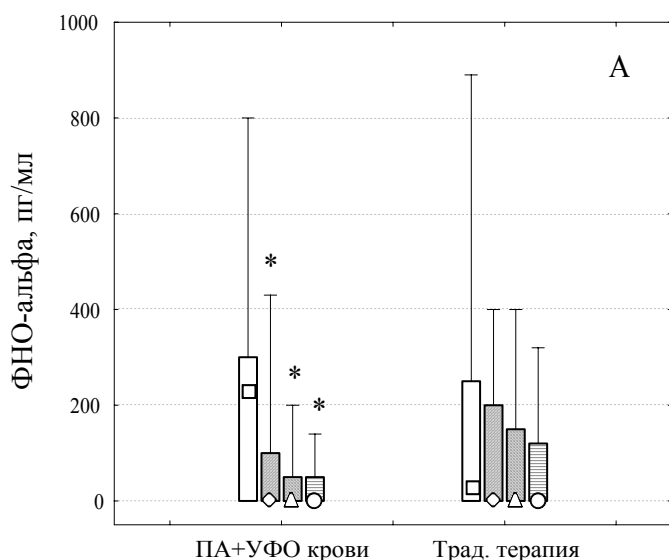
У пациенток первой группы по окончании курса эфферентной терапии (8 день) наблюдалось достоверное уменьшение уровня IgG ($13,9 \pm 3,1$ и $9,5 \pm 2,6$ г/л соответственно до лечения и на 8 день, $p < 0,001$), что не было отмечено в группе женщин, получавших традиционное лечение ($14,8 \pm 3,6$ и $13,8 \pm 4,9$ г/л, соответственно до лечения и на 8 день, $p=0,438$).

До начала терапевтических мероприятий у беременных женщин с гестозом на фоне АИТ обнаружено статистически значимое по сравнению с контролем увеличение уровня ФНО-альфа ($p < 0,001$), ИЛ-2 ($p=0,011$) и ИФН-гамма ($p=0,035$). В динамике проводимого лечения у беременных женщин первой группы уже после двух сеансов ПА и УФО крови наблюдалось достоверное уменьшение сывороточной концентрации ФНО-альфа ($p=0,026$) и ИЛ-2 ($p=0,019$). Концентрация ИФН-гамма достоверно уменьшалась по отношению к показателям до начала лечения на 11 день наблюдения ($p=0,037$).

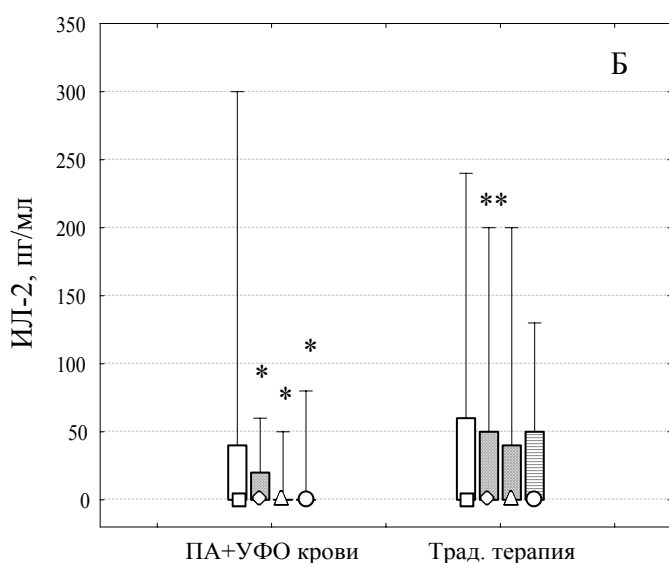
В группе беременных женщин, получавших традиционное лечение, также обнаружена тенденция к уменьшению уровней провоспалительных цитокинов. Однако динамика снижения концентрации ФНО-альфа и ИЛ-2 в этой группе пациенток отставала от таковой у женщин с гестозом, которые получали терапию с использованием плазмафереза и УФО крови (рис. 12).

До начала лечения среди женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита отмечалось статистически значимое по сравнению с пациентками без экстрагенитальной патологии увеличение концентрации в сыворотке крови sICAM-1 ($387,3 \pm 179,6$ нг/мл, при $196,3 \pm 77,1$ нг/мл в контрольной группе, $p < 0,001$). При этом обнаруживалась положительная корреляционная зависимость между уровнем растворимых молекул адгезии и сывороточным содержанием ФНО-альфа и ИЛ-2 ($r=0,49$, $p=0,003$ и $r=0,42$, $p=0,012$ соответственно).

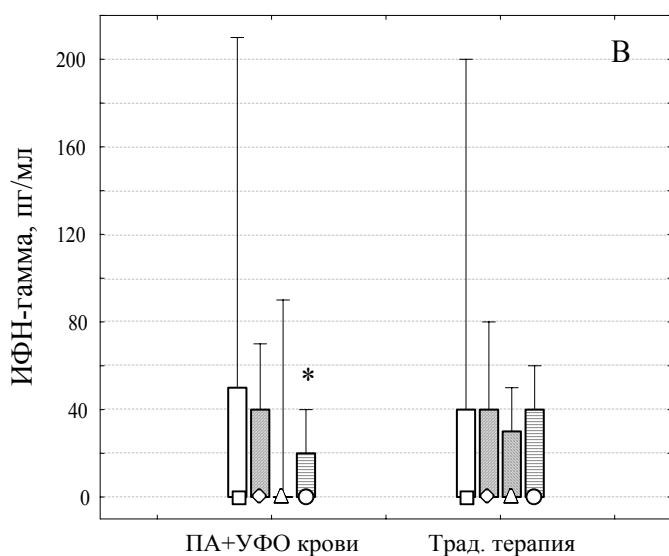
В динамике проводимой терапии происходило статистически значимое снижение концентрации растворимых молекул адгезии среди пациенток, получавших ПА и УФО крови. В частности, на 8 день наблюдения содержание sICAM-1 в этой группе женщин составлял 54% от уровня до начала лечения ($p < 0,001$) и не отличалось от показателей в группе контроля ($p=0,151$).



Динамика показателей:
 Группа «ПА+УФО крови» - $\chi^2=26,1$, $p<0,001$;
 $p_{0-5 \text{ день}} = 0,026$; $p_{0-8 \text{ день}} = 0,001$;
 $p_{0-11 \text{ день}} = 0,001$.
 «Трад. терапия» - $\chi^2=4,7$,
 $p=0,193$. $p_{0-11 \text{ день}} = 0,051$
 При сравнении между группами:
 $p_{11 \text{ день}} = 0,159$.
 * - $p<0,05$ при сравнении с показателями до начала лечения.



Динамика показателей: Группа «ПА+УФО крови» - $\chi^2=13,4$,
 $p=0,004$;
 $p_{0-5 \text{ день}} = 0,019$; $p_{0-8 \text{ день}} = 0,008$;
 $p_{0-11 \text{ день}} = 0,012$.
 «Трад. терапия» - $\chi^2=1,3$,
 $p=0,731$. $p_{0-11 \text{ день}} = 0,148$
 При сравнении между группами:
 $p_{8 \text{ день}} = 0,028$; $p_{11 \text{ день}} = 0,059$.
 * - $p<0,05$ при сравнении с показателями до начала лечения.
 ** - $p<0,05$ при сравнении между группами



Динамика показателей: Группа «ПА+УФО крови» - $\chi^2=9,6$,
 $p=0,023$; $p_{0-11 \text{ день}} = 0,037$.
 «Трад. терапия» - $\chi^2=0,23$,
 $p=0,972$.
 * - различия достоверны при сравнении с показателями до начала лечения.

Рисунок 12. А, Б, В. Динамика показателей содержания цитокинов в сыворотке периферической крови беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита, получавших терапию с использованием плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови (ПА+УФО крови) и традиционную терапию. Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, максимальных и минимальных значений.

В отличие от пациенток первой группы, у женщин, получавших традиционную терапию, отмечалась только тенденция ($\chi^2=2,76$, $p=0,186$) к снижению концентрации растворимых молекул адгезии, уровень которых оставался повышенным на протяжении всего периода наблюдения.

При оценке эффективности терапии у пациенток с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита отмечено, что проводимое лечение с использованием плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови приводило к стабилизации состояния у 25 из 27 (93%) беременных женщин, что выражалось в наличии у них показателей среднего артериального давления не выше 105 мм.рт.ст., отсутствии отеков 2-3 степени, протеинурии не выше 0,5 г/сут, удовлетворительном состоянии плода. Среди пациенток, получавших традиционную терапию такого же результата удалось добиться в 18 из 27 (67%) случаев ($p=0,021$). Досрочное родоразрешение до срока гестации 37 нед потребовалось у 2 (7%) женщин 1-й группы и у 7 (26%) пациенток во 2-й группе ($p=0,066$).

Судя по полученным результатам, эффекты воздействия сочетанного плазмафереза и УФО крови на механизмы гестоза являются комплексными. Уменьшение у беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита, получавших плазмаферез и УФО крови, содержания в сыворотке периферической крови растворимых форм межклеточных молекул адгезии sICAM-1 связано, на наш взгляд, с ослаблением экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Это свидетельствует о влиянии проводимой терапии на функциональное состояние эндотелия сосудов, нарушение которого является важным звеном в патогенезе позднего гестоза. Указанное влияние опосредуется, по-видимому, устранением эндотелиальных эффектов провоспалительных цитокинов, клеток эффекторов воспаления и активных лимфоцитов. Ослабление воздействия активированных клеток воспаления на клетки эндотелия достигается, возможно, не только удалением из кровотока их медиаторов, но и изменением функциональной активности самих клеток под влиянием фотомодификации ультрафиолетовым излучением.

Таким образом, на основании полученных в настоящем исследовании данных можно сделать вывод о наличии общих черт патогенеза бронхиальной астмы, аутоиммунного тиреоидита и гестоза, в которых ведущими элементами являются нарушения в иммунном гомеостазе и цитокиновой регуляции. При этом несмотря на наблюдаемые различия в особенностях цитокиновой регуляции между пациентками с атопическим и аутоиммунным воспалением, окончательный результат нарушений, судя по всему, носит во всех случаях аналогичный характер, выражающийся в развитии эндотелиальной дисфункции на фоне

системной воспалительной реакции, с чем в итоге и связано увеличение у этих пациенток частоты развития позднего гестоза.

Проведение терапевтических мероприятий, направленных на ослабление интенсивности воспаления, нормализацию состояния системы иммунитета, устранение нарушений в системе цитокинов, способствует профилактике гестоза и повышает эффективность лечения при уже развившемся осложнении.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность бронхиальной астмы среди беременных женщин г.Томска достигает 2,2%. При этом 72% всех случаев приходится на персистирующие формы заболевания, из которых 38% составляет бронхиальная астма средней и тяжелой степени тяжести.

2. У беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получающих базисную противовоспалительную терапию, в 37% случаев в динамике беременности наблюдается ухудшение течения заболевания. В 46% случаев клинические характеристики персистирующей бронхиальной астмы не претерпевают значимых изменений, в то время как улучшение течения заболевания наблюдается только у 17% пациенток.

3. Характер течения персистирующей бронхиальной астмы при отсутствии противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами зависит от срока беременности. При этом наибольшая частота обострений заболевания приходится на конец второго и начало третьего триместров беременности.

4. У беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получающих базисную противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами, наблюдается статистически значимое увеличение частоты развития гестоза в 2,9 раза по отношению к пациенткам без экстрагенитальной патологии.

5. У беременных пациенток с персистирующей бронхиальной астмой, не получающих терапию ингаляционными кортикостероидами, при сравнении с беременными женщинами без экстрагенитальной патологии отмечается увеличение концентрации в периферической крови Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, наряду с ростом Т-клеточной активности, возрастает содержание клеток моноцитарно-гранулоцитарного ростка кроветворения, включая эозинофильные и базофильные гранулоциты.

6. У женщин с персистирующей бронхиальной астмой, не получающих противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами, присутствуют патологические изменения цитокинового профиля, выражающиеся в

увеличении уровня ФНО-альфа, цитокинов аллергического воспаления ИЛ-4 и ИЛ-5 и сопровождающиеся ростом концентрации в сыворотке периферической крови растворимых молекул адгезии sICAM-1, усилением функциональной активности нейтрофилов и мононуклеарных клеток. При этом наблюдается прямая зависимость между величиной происходящих нарушений и тяжестью клинических проявлений бронхиальной астмы, в том числе выраженностью бронхиальной обструкции.

7. Характерной особенностью женщин с бронхиальной астмой, у которых беременность осложнилась поздним гестозом, является наличие зависимости между развитием данного осложнения и интенсивностью аллергического воспаления, а также высокой концентрацией в периферической крови sICAM-1, ФНО-альфа, ИЛ-4 и относительного числа HLA-DR+ Т-лимфоцитов.

8. Использование базисной противовоспалительной терапии ингаляционным беклометазоном у беременных женщин с персистирующей бронхиальной астмой сопровождается улучшением клинических характеристик заболевания, уменьшением интенсивности бронхиальной обструкции, снижением концентрации в сыворотке крови ФНО-альфа и ИЛ-5, нормализацией активности Т-клеток и показателей гуморального иммунитета, уменьшением уровня растворимых молекул адгезии sICAM-1 и функциональной активности мононуклеарных клеток.

9. На фоне лечения ингаляционным беклометазоном отмечается снижение частоты развития гестоза в 1,5 раза по сравнению с пациентками с бронхиальной астмой, не получающими противовоспалительную терапию. Использование суточных доз ингаляционного беклометазона от 200 до 1200 мкг, не оказывает отрицательного влияния на рост плода и перинатальные исходы.

10. У беременных женщин с хроническим аутоиммунным тиреоидитом наблюдаются нарушения в иммунном гомеостазе и системе цитокиновой регуляции, выражающиеся в увеличении концентрации Т-хелперов, усилении активности Т-лимфоцитов, активизации гуморального звена иммунитета и росте концентрации в периферической крови провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ФНО-альфа и ИФН-гамма. Указанные нарушения способствуют развитию у этих пациенток позднего гестоза, частота которого в 2,1 раза выше чем у беременных женщин без экстрагенитальной патологии.

11. Использование комбинированного метода плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови при лечении беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита приводит к уменьшению относительного количества активных Т-клеток, снижению уровней ФНО-альфа и ИФН-гамма, нормализации показателей гуморального иммунитета.

12. Проведение комплексной терапии у беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита с применением плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови способствует нормализации функционального состояния эндотелия, о чем свидетельствует снижение уровня растворимых молекул адгезии и что обусловлено устранением эндотелиальных эффектов провоспалительных цитокинов, клеток-эффекторов воспаления и активных лимфоцитов. В результате возрастает эффективность терапии, что позволяет пролонгировать беременность до срока доношенной более чем у 90% пациенток.

Практические рекомендации

1. При сборе анамнеза на этапе взятия беременной женщины на учет в женской консультации следует активно задавать следующий вопрос, направленный на выявление бронхиальной астмы: *«За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?»*
2. Всем беременным женщинам с персистирующей бронхиальной астмой необходимо проводить мониторинг клинических симптомов заболевания и показателей пиковой скорости выдоха с использованием прибора для индивидуальной пикфлоуметрии. При этом особое внимание следует уделять изменениям недельной вариабельности пиковой скорости выдоха. Рекомендуется дважды в течение беременности проводить исследование функции внешнего дыхания. Первое исследование осуществляется при постановке беременной женщины на учет, второе – в конце второго триместра гестации.
3. Беременные женщины с персистирующей астмой, включая легкие формы заболевания, нуждаются в проведении базисной противовоспалительной терапии. Для лечения следует использовать ингаляционные кортикостероиды, в частности ингаляционные формы беклометазона дипропионата. Лечение нужно осуществлять согласно принципам ступенчатой терапии, рекомендуемым для взрослых больных бронхиальной астмой. Суточные дозы ингаляционного беклометазона в начале терапии составляют 200-400 мкг при персистирующей астме легкой степени тяжести, 600 мкг при астме средней тяжести и 800 мкг при тяжелой бронхиальной астме. Базисную противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами рекомендуется проводить в течение не менее 12 недель, после чего суточные дозы препарата могут быть снижены до минимальных, но обеспечивающих полный контроль астмы.
4. Для оценки эффективности противовоспалительной терапии, помимо клинических характеристик астмы, целесообразно определять концентрацию в сыворотке периферической крови цитокинов ИЛ-5, ИЛ-4 и ФНО-альфа. Увеличение уровня указанных цитокинов свидетельствует о недостаточном контроле астмы

и о возможности обострения заболевания. Определять уровень цитокинов следует при сроке гестации 26 нед, либо через 6-8 нед после начала противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

5. С целью прогнозирования развития гестоза у беременных женщин с бронхиальной астмой и аутоиммунным тиреоидитом рекомендуется при сроке гестации 26 нед определять концентрацию в периферической крови sICAM-1, ФНО-альфа и относительное содержание HLA-DR+ Т-лимфоцитов. Рост концентрации sICAM-1 выше 450 нг/мл и относительного содержания HLA-DR+ Т-лимфоцитов выше 9% от уровня всех Т-лимфоцитов свидетельствует о соответственно 55-ти и 73% вероятности развития у пациенток с бронхиальной астмой позднего гестоза. У беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом вероятность развития гестоза 57% присутствует при уровне sICAM-1 более 500 нг/мл и 49% - при уровне ФНО-альфа выше 140 пг/мл.

6. В комплекс терапевтических мероприятий у беременных женщин с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита целесообразно включать комбинированные сеансы дискретного плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови. Процедуры рекомендуется проводить через каждые 2 дня в количестве трех на курс лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов у беременных с ОПГ-гестозом при проведении терапии с использованием плазмафереза // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии.- Красноярск.-1999.-Вып.6.-С.91-92. (Соавт. Михайлов В.Д., Холопов А.В., Махмутходжаева Е.В.).
2. Плазмаферез в комплексе лечения ОПГ-гестоза // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии /Сб. науч. тр.-Томск.- 2000.-С.75-77. (Соавт. Холопов А.В., Махмутходжаева Е.В.)
3. Иммунологические показатели у беременных с гестозом на фоне бронхиальной астмы // Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии / Сб. науч. тр.-Томск.-2000.-С. 13-15. (Соавт. Холопов А.В., Басанова Ю.А., Махмутходжаева Е.В.).
4. Цитохимические показатели нейтрофильных гранулоцитов у беременных с ОПГ- гестозом при проведении терапии с использованием плазмафереза // Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии / Сб. науч. тр.-Томск.-2000.-С.20-21.
5. Проблема гестоза в современном акушерстве: Методические рекомендации / Под ред. проф. Евтушенко И.Д.-Томск.-1999.-18 с. (Соавт. Попова В.Н., Паршина О.В., Рыжова И.А.)
6. Содержание в сыворотке крови ИЛ-4 и ФНО-альфа у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Современные тенденции ведения беременности и родов у женщин с экстрагениальной патологией / Материалы межрегиональной научно-практической конференции – Омск.- 2000.-С.100-102. (Соавт. Басанова Ю.А.).
7. Направленность иммунного ответа при беременности, отягощенной бронхиальной астмой и гестозом // Бюл. Эксп. Биол. Мед.-2001- Прил.1.-С.51-53. (Соавт. Огородова Л.М., Басанова Ю.А., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Махмутходжаева Е.В., Тимошина Е.Л.).
8. Бронхиальная астма у беременных // Тезисы докладов VIII Российского Национального конгресса «Человек и Лекарство».-Москва.-2001.-С.372. (Соавт. Огородова Л.М., Басанова Ю.А., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Махмутходжаева Е.В.).

9. Эфферентные методы при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунного тиреоидита // II конгресс молодых ученых и специалистов: Сб. статей. –Томск.- 2001.-С.98.
10. Cytokines, asthma and pregnancy // ERS Berlin 2001 Congress.- Publication No 1361. (Соавт. Radionchenko A.A., Ogorodova L.M., Evtushenko I.D., Makhmutkhozhaeva E.V.).
11. Клиническое течение бронхиальной астмы у беременных и особенности цитокиновой регуляции в различные сроки гестации // Аллергология.-2001.-№2.-С.3-6. (Соавт. Огородова Л.М., Басанова Ю.А., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Сальников А.В.).
12. Метод комбинированного применения дискретного плазмафереза и УФО крови в комплексе лечения беременных с гестозом: Методические рекомендации / Под ред. Евтушенко И.Д.-Томск.-2001.-17 с. (Соавт. Холопов А.В.).
13. Провоспалительные цитокины и особенности течения бронхиальной астмы у беременных // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии: Материалы третьего Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2001».-Москва.-2001.-С.292-294. (Соавт. Евтушенко И.Д., Тарасенко В.И.).
14. Особенности иммунного статуса и цитокиновой регуляции у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Бюл. СО РАМН.-2001.-N1.-С.82-85. (Соавт. Радионченко А.А., Басанова Ю.А., Евтушенко И.Д., Огородова Л.М.).
15. Использование плазмафереза и УФО крови при лечении беременных с гестозом на фоне аутоиммунных заболеваний // Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Материалы конференции.-Томск.-2001.-С.39-40.
16. Провоспалительные цитокины и бронхиальная астма у беременных // Современные направления исследований в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Материалы конференции.-Томск.-2001.-С.59-61. (Соавт. Евтушенко И.Д., Тарасенко В.И., Махмутходжаева Е.В.).
17. Течение бронхиальной астмы у беременных // Сб. науч. статей юбилейной научно-практической конференции к 100 лет Б.М.Шершевского.-Томск.-2001.-С.88-92. (Соавт. Тарасенко В.И., Махмутходжаева Е.В.).
18. Цитокины и течение беременности у женщин с бронхиальной астмой // Научные труды Европейского конгресса по астме «Астма 2001».-Москва.-2001.-Т.2.-Т1.-С.196. (Соавт. Басанова Ю.А., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.).
19. Базисная противовоспалительная терапия беременных с бронхиальной астмой. Материалы III Российского форума «Мать и Дитя». – Москва. – 2001. с. 178-180. (Соавт. Евтушенко И.Д., Радионченко А.А., Огородова Л.М., Тарасенко В.И.).
20. Иммунологические показатели у беременных с гестозом на фоне бронхиальной астмы // Труды II съезда врачей Сибири.-Томск.-2001.-С.145-149. (Соавт. Басанова Ю.А., Махмутходжаева Е.В., Симакович Е.Б., Китаева Н.А.).
21. Плазмаферез и УФО крови в комплексе лечения беременных с гестозом // Методические рекомендации-2001.-26 с. (Соавт. Холопов А.В., Шписман М.Н.).
22. Клеточный иммунитет у беременных с аутоиммунным тиреоидитом и гестозом // Бюл. Сиб. Мед.-2002.-№1.-С.57-62. (Соавт. Огородова Л.М., Евтушенко И.Д., Холопов А.В., Тимошина Е.Л., Махмутходжаева Е.В.).
23. Маркеры активации эндотелия и системного воспаления у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Материалы 4-го Российского форума "Охрана здоровья матери и ребенка".-Москва, 21-24 мая 2002 г.-С.235-236. (Соавт. Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.).
24. Ведение беременных с бронхиальной астмой: Методические рекомендации / под ред. проф. Евтушенко И.Д.-Томск.-2002.-27 с. (Соавт. Фассахов Р.С., Огородова Л.М., Радионченко А.А.).
25. Беременность и роды у женщин с бронхиальной астмой // Рос. Вест. ак.-гин.-2002.-№1.-С.7-11. (Соавт. Радионченко А.А., Огородова Л.М., Басанова Ю.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Махмутходжаева Е.В.).

26. Механизмы активации эндотелия у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Бюл. Сиб. Мед.-2002.-№2.-С.52-54. (Соавт. Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И., Махмутходжаева Е.В.).
27. Бронхиальная обструкция и респираторные симптомы у беременных с астмой при терапии ингаляционным беклометазоном // Вестник перинатологии акушерства и гинекологии.-Красноярск.-2002.-Вып.9.-С.222-227. (Соавт. Евтушенко И.Д., Радионченко А.А., Басанова Ю.А., Тарасенко В.И., Тимошина Е.Л.).
28. Влияние ингаляционного беклометазона на механизмы активации эндотелия у беременных женщин с бронхиальной астмой // Бюл. Эксп. Биол. Мед. – 2002.- Прил.1.-С.85-87. (Соавт. Л.М. Огородова, Ю.А. Басанова, И.Д. Евтушенко, Е.Л. Тимошина, В.И. Тарасенко.).
29. Растворимые молекулы адгезии и особенности метаболизма мононуклеаров у беременных с бронхиальной астмой и гестозом // Бюл. СО РАМН.-2002.-№2.-С.64-67. (Соавт. Радионченко А.А., Басанова Ю.А., Огородова Л.М., Евтушенко И.Д.).
30. Активность Т-лимфоцитов у беременных с бронхиальной астмой // Материалы 4 Российского форума «Мать и дитя».-Москва, 2002.-Т.1.-С.398. (Соавт. Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Басанова Ю.А., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.).
31. Способ лечения гестоза у беременных с аутоиммунными заболеваниями // Изобретения. Полезные модели.-2002.-№29.-С.278-279. (Соавт. Холопов А.В., Евтушенко И.Д.).
32. Метод коррекции нарушений в системе цитокинов у беременных с гестозом на фоне аутоиммунных заболеваний // Изобретения. Полезные модели.-2002.-№ 29.-С.278. (Соавт. А.В.Холопов, И.Д.Евтушенко).
33. Бронхиальная астма у беременных // В монографии «Заболевания легких при беременности» / Под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова - М.: Издательство «Атмосфера», 2002.-С.59-70. (Соавт. Фассахов Р.С.).
34. Активация эндотелия у беременных с бронхиальной астмой //Материалы 12 национального конгресса по болезням органов дыхания. Всероссийское научное общество пульмонологов.-Москва, 11-15 ноября 2002 года-С.213. (Соавт. Огородова Л.М.).
35. Состояние системы гемостаза и содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных с гестозом средней степени тяжести на фоне аутоиммунных заболеваний // Современные проблемы гестоза. Материалы научно-практической конференции.-Томск, 6 декабря 2002 г.-С.27-29. (Соавт. Холопов А.В., Евтушенко И.Д., Шписман М.Н.).
36. Активация эндотелия и механизмы контроля бронхиальной астмы у беременных женщин // Современные проблемы гестоза: Материалы научно-практической конференции.-Томск, 6 декабря 2002 г.-С.65-68. (Соавт. Радионченко А.А., Тимошина Е.Л.).
37. Клинические особенности бронхиальной астмы у беременных женщин // Современные проблемы гестоза: Материалы научно-практической конференции, Томск, 6 декабря 2002 г.-С.75-77. (Соавт. Тарасенко В.И.).
38. Бронхиальная астма и беременность // Сборник научных трудов, посвященных 110-летию кафедры акушерства и гинекологии СГМУ.-Томск, 2002.-С.30-36. (Соавт. Радионченко А.А., Басанова Ю.А., Тарасенко В.И., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л.).
39. Роль атопического воспаления в патогенезе гестоза у беременных с бронхиальной астмой // Мед. Иммунол.-2002.-Т.4.-№2.-С.281. (Соавт. Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л., Тарасенко В.И.).
40. Акушерская помощь беременным с бронхиальной астмой // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сборник научных материалов.-Москва-2001-2002.-Т.1.-№1.-С.51-53. (Соавт. Огородова Л.М., Тарасенко В.И., Евтушенко И.Д.).
41. Клинико-иммунологические аспекты базисной противовоспалительной терапии беременных с бронхиальной астмой // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.-2002.-№1.-С.129-137. (Соавт. Радионченко А.А., Басанова Ю.А., Огородова Л.М., Евтушенко И.Д., Махмутходжаева Е.В.).
42. Беременность и перинатальные исходы у женщин с бронхиальной астмой при лечении ингаляционным беклометазоном // Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана

здоровья матери и ребенка».-20-23 мая 2003, Москва.- С.171-172. (Соавт. Огородова Л.М., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Тимошина Е.Л.).

43. Влияние ингаляционного беклометазона на состояние новорожденного при лечении беременных с бронхиальной астмой // Бюл. СО РАМН.-2003.-№2.-С.6-8. (Соавт. Радионченко А.А., Огородова Л.М., Тимошина Е.Л., Евтушенко И.Д.).

44. Pregnancy and perinatal outcomes in women with inhaled beclomethason treatment // ERS.-2003.-Vol.22.-Suppl.45.-Publication N. P2703.

Авторские свидетельства и патенты на изобретения:

1. Способ лечения гестоза у беременных с аутоиммунными заболеваниями. Патент на изобретение РФ №2191048 от 20.10.2002. (Соавт. А.В.Холопов, М.Н.Шписман, И.Д.Евтушенко).

2. Метод коррекции нарушений в системе цитокинов у беременных с гестозом на фоне аутоиммунных заболеваний. Патент на изобретение РФ №2191047 от 20.10.2002. (Соавт. А.В.Холопов, И.Д.Евтушенко).

Список сокращений

CD – cluster differentiation (кластер дифференцировки)

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная Инициатива по Астме)

IgA, E, G, M – immunoglobulin A, E, G, M (иммуноглобулины)

sICAM-1 – soluble intercellular adhesion molecule (растворимые межклеточные молекулы адгезии)

Th – T-helper (Т-хелпер)

АД – артериальное давление

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

БА – бронхиальная астма

БФП – биофизический профиль

ИБ – ингаляционный беклометазон

ИЛ – интерлейкин

ИР – индекс резистентности

ИФН-гамма – интерферон-гамма

ПА – плазмаферез

ПИ – пульсационный индекс

ПСВ – пиковая скорость выдоха

СДО – систоло-диастолическое отношение

УФО – ультрафиолетовое облучение

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа

ХЛ – хемилюминесценция

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

*Выражаю глубокую благодарность
профессору Евтушенко Ирине Дмитриевне,
профессору Огородовой Людмиле Михайловне,
член-корр. РАМН, профессору Радионченко Анне Алексеевне
за неоценимую помощь в выполнении диссертационной
работы*

