

На правах рукописи

Дмитриенко Галина Владимировна

**Показатели врожденного иммунитета как
критерий раннего прогнозирования
течения гестационного процесса.**

14.01.01 акушерство и гинекология

Автореферат на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Д.м.н., профессор Селихова М.С.

Научный консультант:

Д.м.н., профессор Белан Э.Б.

Волгоград, 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «**Волгоградский государственный медицинский университет**» министерства здравоохранения РФ.

Научный руководитель: Селихова Марина Сергеевна
Доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант: Белан Элеонора Борисовна
Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования.

Каткова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПКВ.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится « 28 » апреля 2015 года в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.05 при Волгоградском государственном медицинском университете (400131, Волгоград, пл.Павших борцов,1).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета (400131, Волгоград, пл.Павших борцов,1) и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2015 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 208.008.05, д.м.н., профессор

Селихова М.С.

Актуальность.

Проблема невынашивания беременности находится в центре внимания современного акушерства. Частота невынашивания беременности составляет 15-27% от общего числа всех выявленных беременностей (Макдорф А. Г., 2004г., Сидельникова В.М., 2007).

Невынашивание беременности – проблема, значение которой не только не уменьшается со временем, но, пожалуй, даже возрастает. Население Европы вообще и России в частности достаточно быстро стареет. К 2015 г. 46% женщин будут старше 45 лет, при этом если в высокоразвитых странах возрастная разница между средней продолжительностью жизни мужчин и женщин составляет 4–5 лет, то в России в последние годы – 12–14 лет. Таким образом, Россия медленно превращается в страну пожилых одиноких женщин (Маринушкин Д.И. , 2000г., Салов И.А., 2005г.). В настоящее время, по официальным данным, в России женщины составляют 53% населения . Из них только 45,7% (36 млн) находятся в репродуктивном возрасте. Причем, поскольку под репродуктивным статистики понимают возрастной диапазон от 15 до 49 лет , реальное число женщин, находящихся в активном репродуктивном возрасте, значительно меньше (Кулаков В.И., Серов В.Н., 2005, Шарапова О.В., Кира Е.Ф. 2008г.). И ситуация вряд ли будет улучшаться, поскольку в первые десятилетия нового века в активную фазу репродукции вступает популяция женщин, имеющая серьезные проблемы с репродуктивным здоровьем (Ушакова Г.А., Елгина С.И., Назаренко М.Ю. 2006). Состояние репродуктивного потенциала страны также характеризуется нарастающими негативными тенденциями, только каждый пятый (9,7%) житель страны сегодня – подросток или ребенок.

Результаты проведенного Кузнецовой О.А. (2013г.) исследования свидетельствуют о неблагоприятном репродуктивном потенциале у молодых женщин, что выражается в прогрессивно возрастающей частоте встречаемости неразвивающейся беременности в популяции в 3,1 раза с 2003

г. по 2011 г, при этом, что особенно важно, выявлено увеличение частоты НБ у первобеременных молодых женщин.

В последние годы по мнению большинства исследователей ведущее место среди причин невынашивания беременности занимает инфекционно-воспалительное поражение репродуктивной системы женщины, которые выявляются у 40,2%-67,7% женщин (В.М. Сидельникова 2005, О.В. Макаров 2007). По мнению Ковальчук (2007), В.Е. Радзинский (2009г.) и других авторов персистирующая вирусно-бактериальная инфекция является одним из основных факторов невынашивания беременности. Даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, персистенция их в эндометрии с развитием хронического эндометрита, а также сопутствующие эндокринопатии и аутоиммунные сдвиги ведут к нарушению развития эмбрион/плода и к прерыванию беременности.

Неразрешенный до настоящего времени демографический кризис в России и неблагоприятная ситуация в сфере репродуктивного здоровья населения требуют разработки и реализации комплексных мер по профилактике невынашивания беременности, что невозможно без углубленного исследования проблемы.

Цель исследования: усовершенствовать тактику ведения пациенток с угрозой прерывания беременности в ранние сроки беременности на основе определения экспрессии показателей врожденного иммунитета.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность диагностики и лечения угрозы прерывания беременности в ранние сроки по данным Волгоградской области.
2. Изучить уровень провоспалительных цитокинов в крови при физиологическом и осложненном течение беременности.

3. Определить уровень экспрессии показателей врожденного иммунитета в крови при физиологическом и осложненном течение беременности.
4. Усовершенствовать тактику ведения пациенток с угрозой прерывания беременности в ранние сроки с учетом показателей врожденного иммунитета.
5. Оценить клиническую эффективность дифференцированной тактики ведения беременных с угрозой прерывания, основанной на разработанных критериях диагностики данной патологии.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Диагностика угрозы прерывания беременности в ранние сроки в большинстве случаев проводится на основе субъективных данных, что ведет к гипердиагностике и назначению необоснованного лечения, в большинстве случаев в условиях стационара.
2. Определение экспрессии TNF α , IL-1 β и TLR 4 в крови беременных женщин с угрозы прерывания беременности может служить объективным маркером верификации диагноза и в сочетании с УЗИ позволит повысить эффективность диагностики осложнений гестации в ранние сроки.
3. Диагностика угрозы прерывания беременности в ранние сроки на основе объективных показателей позволяет избежать необоснованной госпитализации и медикаментозной нагрузки в период эмбриогенеза.

Научная новизна:

Впервые на основании ретроспективного анализа клинических наблюдений определена частота диагностируемой угрозы прерывания беременности в ранние сроки, госпитализаций и медикаментозной нагрузки у пациенток с данным осложнением гестации в Волгоградской области.

Впервые проведено комплексное определение уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии показателей врожденного иммунитета у беременных при физиологическом и осложненном течении с изучением корреляционных связей.

Впервые предложено определение уровней провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1b и экспрессии TLR4 в крови в качестве маркера осложненного течения беременности и своевременной диагностики угрозы ее прерывания.

Оценена значимость TNF α , IL-1b и экспрессии TLR4 в крови беременной женщины как показателя эффективности диагностики и выработки тактики ведения пациенток при угрозе прерывания беременности в ранние сроки.

Усовершенствована тактика ведения пациенток с угрозой прерывания беременности на основе объективных показателей, позволяющая избежать необоснованного медикаментозного воздействия в ранние сроки.

Практическая значимость.

Доказано, что в 48,15% случаев госпитализация и назначение медикаментозного лечения в ранние сроки беременности является необоснованной.

Проведенное исследование свидетельствует, что определение уровней TNF α , IL-1b и экспрессии TLR4 в крови беременной женщины с жалобами на боли внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей позволяет диагностировать угрозу прерывания беременности в ранние сроки на объективной основе и избежать необоснованных госпитализаций в период эмбриогенеза.

Определение в крови беременной женщины уровня TNF α в пределах 0-48.3 пг/мл, уровень IL-1b превышающий 39 пг/мл., экспрессии TLR4 более 0,15% следует проводить терапию, направленную на сохранение беременности.

Клиническая апробация разработанной дифференцированной тактики ведения пациенток с угрозой прерывания беременности в ранние сроки доказала ее высокую эффективность.

Апробация работы.

Основные положения работы были доложены на заседаниях международного конгресса «Ранние сроки беременности» (26-28 мая 2011г., г.Москва), на научно-практических семинарах для акушеров-гинекологов «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (3-6 сентября 2011г., 6-9 сентября 2014г., г. Сочи), на научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов г. Волгограда (ноябрь, 2014г., г.Волгоград).

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в работу КБСМП №7 (г.Волгоград, ул.Казахская,1), гинекологического отделения ГБСМП им.Фишера (Волгоградская область, г.Волжский, пр.Ленина, 137).

Материалы работы используются в научно-методической работе кафедры акушерства и гинекологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Публикации результатов исследования.

По результатам исследований опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК РФ, рекомендуемых для публикаций материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 150 листах, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей объем и методы исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Список литературы включает 184 отечественный и 130

зарубежных источника. В работе также представлены практические рекомендации.

Диссертационная работа содержит 17 таблиц и 18 рисунков.

Содержание работы.

Объем и методы исследования.

Ретроспективная часть исследования включала анализ 1500 историй родов женщин, течение беременности которых осложнялось угрозой прерывания в ранние сроки. Исследование проводилось на базе КБСМП № 7 г.Волгограда, в котором развернуты 90 акушерских коек и проходит 2500-2600 родов в год. Клиническая часть исследования проводилась на базе гинекологических отделений ОКБ № 1 Волгоградской области (55 коек) и КБСМП № 7 г.Волгограда (80 коек).

Обследовано 170 пациенток, которые были разделены на три группы: 37 женщин, обратившихся к врачу с целью прерывания беременности по желанию в сроке беременности до 12 недель, то есть клинически здоровые беременные, составили группу контроля. В группу сравнения вошли 79 пациенток гинекологического отделения, 36 из них поступили с диагнозом неразвивающаяся беременность (первая группа) и 43 пациентки, течение беременности у которых протекало на фоне угрозы прерывания беременности в сроках до 12 недель (вторая группа). Пациентки были направлены в стационар врачами амбулаторного звена или были доставлены машиной скорой медицинской помощи, обследование и лечение проводилось по общепринятой методике.

Основную группу составили 54 беременные женщины, направленные в стационар с диагнозом угроза прерывания беременности, тактика ведения которых была дифференцированной в зависимости от показателей

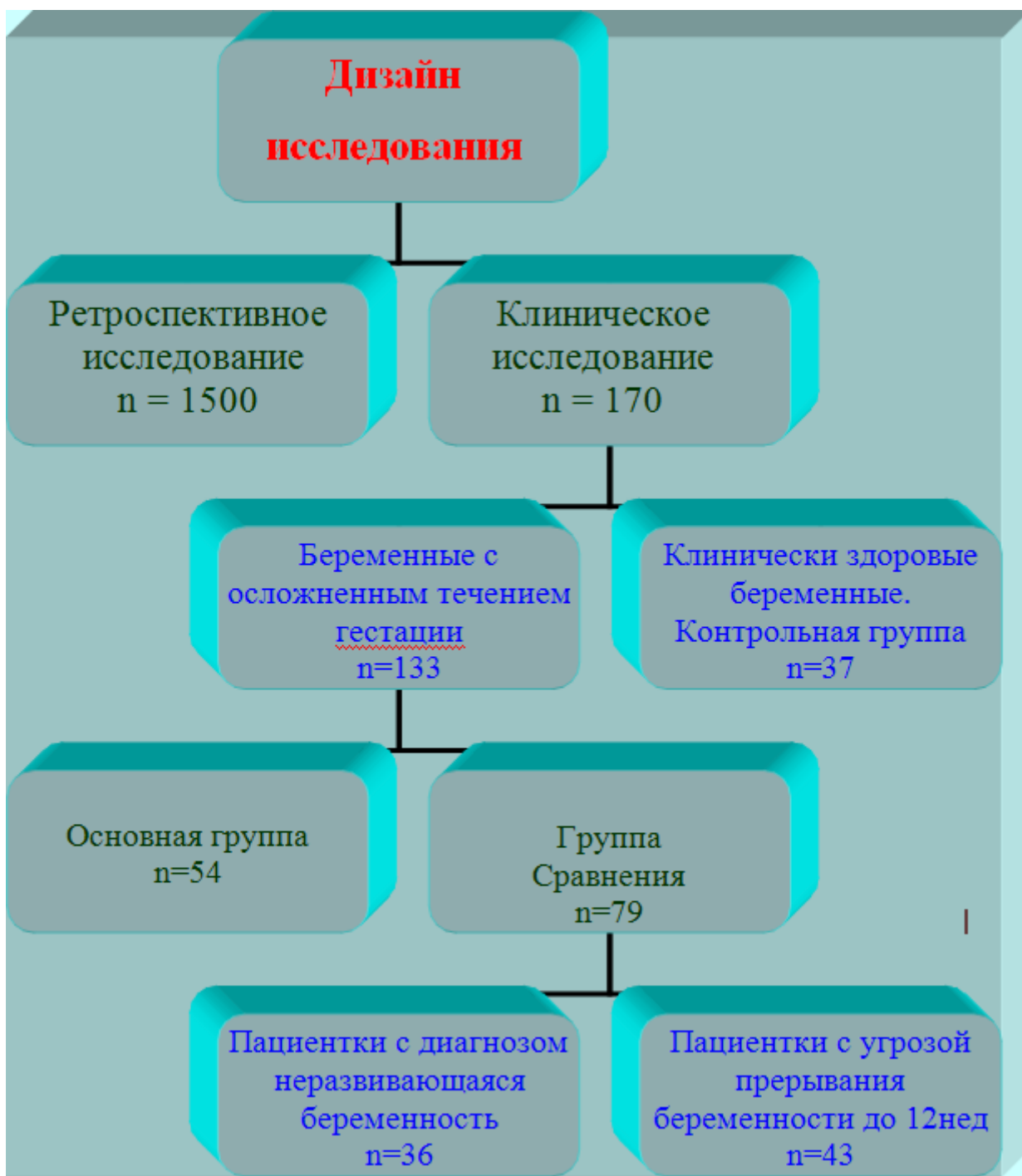


Рисунок 1. Дизайн исследования.

дополнительных методов исследования.

Перед началом работы было получено разрешение Регионального Этического комитета.

Критерии включения:

1. беременные женщины, поступившие в гинекологический стационар с целью прерывания беременности по желанию в сроке беременности до 12 недель беременности.
2. беременные женщины при сроке беременности до 12 недель, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении с диагнозом «угроза прерывания беременности».
3. беременные женщины в сроке до 12 недель, поступившие в гинекологический стационар с диагнозом неразвивающаяся беременность.
4. отсутствие тяжелых экстрагенитальных заболеваний, эндокринных нарушений, антифосфолипидного синдрома.
5. Отсутствие острых инфекционных заболеваний любой локализации,
6. письменное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. беременные женщины с явлениями угрозы прерывания беременности в сроках менее 5 недель беременности и более 12 недель.
2. беременные женщины, обратившие на прерывание беременности при сроке более 12 недель беременности.
3. беременные женщины с привычным невынашиванием в анамнезе, находящиеся на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности.

Таблица 1.

Методы исследования.

№	Методы исследования
1.	Ретроспективный анализ историй болезней
2.	Клинические данные: Анамнез, объективное исследование
3.	Общеклинические исследования: Группа крови и резус-фактор, общий анализ мочи, общий анализ крови, анализ крови на RW, HbsAg, HCV, ВИЧ, влагалищные мазки на флору, бак. посев из влагалища, мазки на ПЦР
4.	Биохимические методы: определение общего белка и белковых фракций, определение уровня глюкозы, определение электролитов крови, определение коагулограммы, остаточный азот, мочевины, креатинина, печеночные пробы, трансаминазы.
5.	Определение экспрессии в сыворотке крови TLR 2, TLR 4
6.	Определение уровня цитокинов в сыворотке крови ИЛ 1, TNF
7.	Ультразвуковое исследование органов малого таза
8.	Выскабливание полости матки
9.	Гистероскопия
10.	Гистологическое исследование соскоба из полости матки

Гистологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отделения Областной клинической больницы №1 Волгоградской области.

Специальные методы исследования включали определение провоспалительных цитокинов в крови, экспрессию показателей врожденного иммунитета. Исследование проводилось на кафедре

аллергологии и иммунологии ВолгГМУ (зав.кафедрой – д.м.н., проф. Белан Э.Б.) на базе ГУЗ «Клинико-диагностическая консультация №2» г. Волгограда. Уровень цитокинов ИЛ-1 бета, ФНО-альфа в крови определялся иммуноферментным методом. Использовался набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации ФНО, ИЛ-1b производства закрытое акционерное общество " Вектор-Бест". Набор реагентов для ФНО соответствует номеру А-8756, ИЛ-1b А-8766 .

Определение экспрессии TLR-4 проводилось с помощью проточного цитофлюориметра FACScan (Becton Dickinson, США). Лазерная проточная цитофлюориметрия является универсальным методом исследования лейкоцитов, который позволяет не только получить детальные характеристики клеточных субпопуляций, но производить их препаративное разделение. Обработка полученных данных по специальной программе позволяет определить количество сайтов связывания, т. е. вычислить плотность данного рецептора на клеточной мембране.

Статистический анализ: обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA for Windows 5.0 Stat-Soft.

Описательная статистика и статистический анализ полученных данных проводился в зависимости от типа признака и вида его распределения и включал расчет средних значений и их ошибок с определением достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивали с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывали точный непараметрический критерий Фишера. Использовались критерии Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения, непараметрический критерий Мана-Уитни для анализа различий групп; были произведены расчеты доверительного интервала (95%ci) и величины относительного риска (RR).

Результаты исследования и их обсуждение.

Ретроспективный анализ историй родов свидетельствует, что у каждой пятой (18,6%) родильницы течение беременности осложнялось угрозой прерывания и проводилось лечение. Только у 76,1% первородящих женщин данная беременность была первой. Наиболее часто угроза прерывания беременности диагностировалась в сроках 5-8 недель, в большинстве случаев (60,4%) лечение проводилось в стационарных условиях.

Преждевременные роды в группе пациенток с угрозой прерывания беременности в ранние сроки наблюдались в 6,8%, то есть соответствовали среднему показателю в популяции. Анализ исходов родов свидетельствует, что в исследуемой группе показатели массы и роста плода соответствовали средним в популяции показателям и большинство новорожденных (79,21%) имели высокую оценку по шкале Апгар (8-9 баллов).

Полученные данные, на наш взгляд, указывают, что диагноз угрозы прерывания беременности в ранние сроки не всегда является обоснованным, что ведет к неоправданным госпитализациям и назначению медикаментозных препаратов без четких показаний в период эмбриогенеза. Результаты ретроспективного исследования диктуют необходимость поиска объективных критериев диагностики патологического течения ранних сроков беременности.

Для решения поставленных задач было проведено проспективное исследование. Средний возраст клинически здоровых женщин, принявших решение о необходимости прервать беременность с помощью медицинского аборта, составил $25,6 \pm 8,3$ года. С одной стороны, это возраст наиболее благоприятный для деторождения, с другой - это возраст осознанного отношения к планированию семьи и, если беременность не планируется в ближайшее время, в этом возрасте женщина должна иметь информацию о современных методах контрацепции. Средний возраст пациенток с осложненным течением беременности составил в группе сравнения – $27,9 \pm$

7,2 лет, в основной группе – $26,4 \pm 6,8$ лет, что подтверждает данные других исследователей о более поздней реализации репродуктивной функции женщинами в современных условиях.

В группах с осложненным течением желанной беременности преобладали женщины, занимающиеся умственным трудом (в группе сравнения служащие составили 36,7%, в основной группе – 38,9%).

Только каждая пятая (21,6%) клинически здоровая беременная, каждая десятая (10,1%) пациентка группы сравнения и лишь 7,4% женщин основной группы не имели экстрагенитальной патологии. Подавляющее большинство (89,8% в группе сравнения и 92,6% в основной) обследованных беременных пациенток, течение гестации у которых осложнялось угрозой прерывания, имели соматическую патологию. В структуре экстрагенитальной патологии преобладают воспалительные заболевания (рисунок 1). Обращает на себя внимание большой процент женщин, у которых были выявлены инфекции мочевыводящих путей. Наиболее часто встречался пиелонефрит, который был в контрольной группе у 3 (8,1%), в группе сравнения у 7 (8,9%), а в основной у 4 (7,4%) пациенток.

Достоверно более высокая частоты соматической патологии у пациенток с осложненным течением беременности подчеркивает значимость этого фактора в этиологии невынашивания беременности. Очевидным является необходимость разработки мер, направленных на улучшение здоровья населения и пропаганды здорового образа жизни, в решении демографических проблем в стране. Таким образом, проблема невынашивания беременности не может быть решена только усилиями акушеров-гинекологов, эта проблема комплексная и требует участия врачей других специальностей.

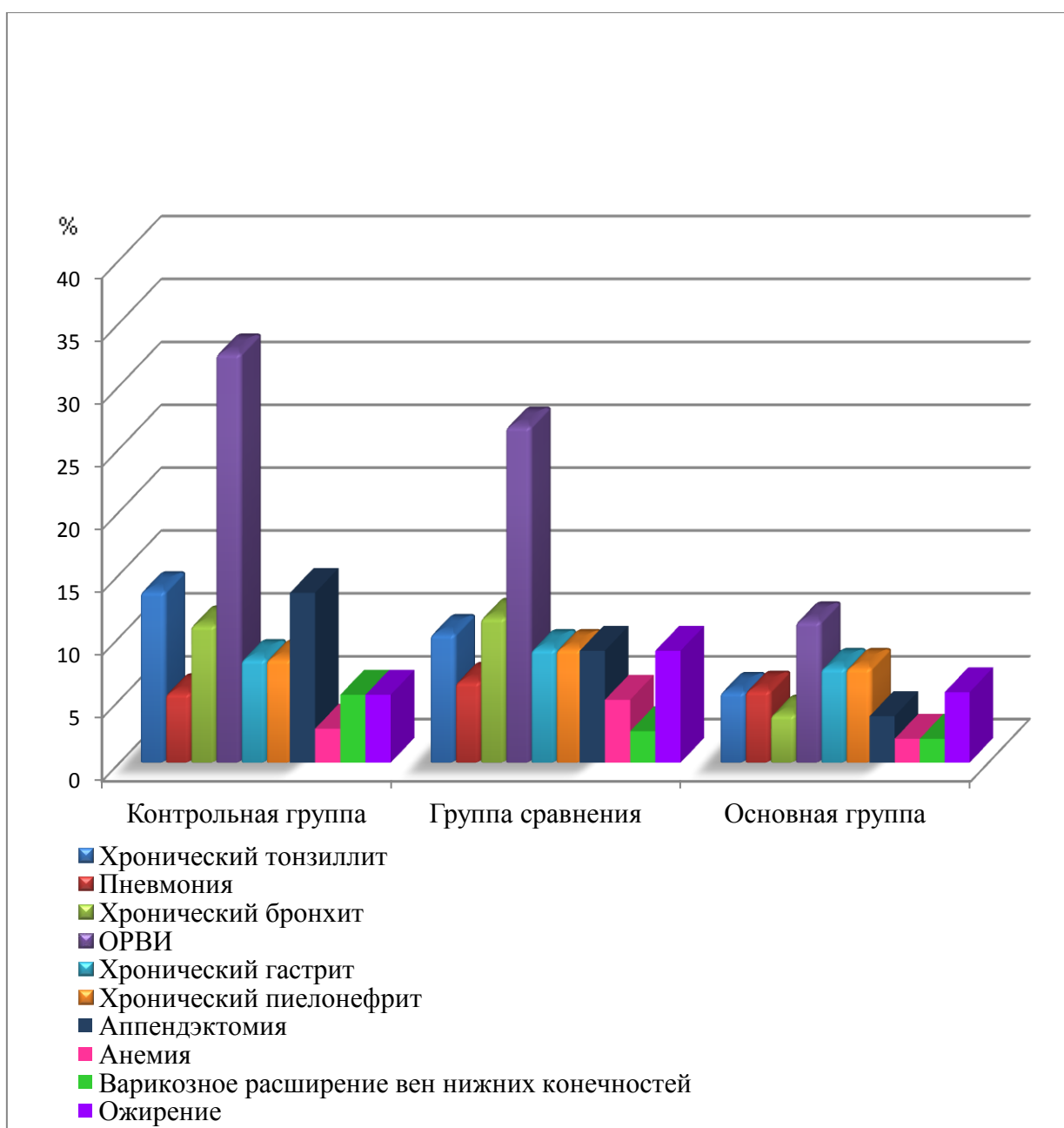


Рисунок 1. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток обследованных групп.

Во всех группах обследованных пациенток средний возраст полового дебюта составил 16-17 лет ($16,6 \text{ лет} \pm 2,15$), таким образом, в большинстве случаев начало половой жизни было до вступления в брак. Среди пациенток, обратившихся к гинекологу с целью прерывания нежеланной беременности 14 (37,8%) не состояли в зарегистрированном браке. В группах сравнения и

основной подавляющее большинство пациенток (89,5%) состояли в зарегистрированном браке. Каждая пятая пациентка (21,6%) женщин контрольной группы уже имели в анамнезе аборты, из чего следует, что женщины этой группы считают аборт методом регулирования рождаемости.

Среди пациенток основной группы каждая вторая (51,9%) имела в анамнезе аборты, в группе сравнения – каждая третья (36,7%). Самопроизвольное прерывание беременности также достаточно часто было в течение предыдущих беременностей, у пациенток основной и группы сравнения (24% в группе сравнения и 22,2% - в основной).

В структуре гинекологических заболеваний обследованных пациенток преобладали воспалительные заболевания. Воспалительные заболевания придатков матки были выявлены у 24,3% женщин контрольной группы, 35,4% в группе сравнения и у 14 (25,9%) пациенток основной группы. Наиболее часто встречающейся формой генитальной инфекции согласно данным исследования является неспецифический кольпит, который встречался у 39,2% женщин группы сравнения и 42,6% в основной группе.

79 пациенток группы сравнения поступали в гинекологический стационар в срочном порядке или по направлению врача женской консультации.

31 пациентка поступила в гинекологическое отделение с диагнозом «неразвивающаяся беременность» в сроках до 12 недель, подтвержденным ультразвуковым исследованием в амбулаторных условиях. 5 случаев замершей беременности были диагностированы уже в стационаре, куда пациентки поступали по поводу начавшегося самопроизвольного аборта.

В связи с обнаруженным эти пациентки были включены в группу с замершей беременности, составившей таким образом 36 пациенток. Только 15 (41,67%) из них предъявляли жалобы на боли внизу живота, у 7 (19,45%) были кровянистые выделения из половых путей. Всем беременным этой группы после верификации диагноза и предварительной подготовки было

проведено опорожнение полости матки хирургическим методом. Результаты гистологии свидетельствуют о наличии воспалительных изменений в большинстве (74,6%) случаев.

У 43 обследованных пациенток группы сравнения наблюдалось осложненное течение прогрессирующей беременности: 26 (60,4%) женщин получали лечение по поводу угрозы прерывания беременности на основании имеющихся жалоб и наличия гипертонуса миометрия по данным УЗИ. У 17 (39,5%) пациенток при ультразвуковом исследовании было выявлено наличие ретрохориальной гематомы и был диагностирован начавшейся аборт.

Количество препаратов, которые были назначены пациенткам в группе сравнения было от 3 до 8 и в среднем составило 4,7+2,1 препарата.

Длительность пребывания пациенток группы сравнения в стационаре была от 6 до 21 дня и в среднем составила 9,4+1,9 койко-дня.

У 3 (6,9%) пациенток группы сравнения, несмотря на проводимое лечение, беременность не удалось сохранить.

Результаты специальных методов исследования свидетельствуют, что наличие в крови определяемого уровня TNF α ассоциировалось с достоверным риском прерывания беременности; определение цитокина в пределах 0-48,3 пг/мл ассоциировалось с возрастанием риска прерывания беременности, а значения >48,3 пг/мл определялись только у женщин с замершей беременностью, поэтому определение показателя отношения шансов для них не представилось возможным и целесообразным.

Таблица № 2

Прогностическая значимость для некоторых уровней TNF α на лейкоцитах периферической крови

Показатель	TNF α $\geq$ 14%	TNF α $\geq$ 40%	TNF α $\geq$ 48.3%
------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------

Отношение шансов	10,1[1,25;237]	34,7[6,3;215,1]	Не определяется
Чувствительность	0,998	0,890	
Специфичность	0,298	0,81	
Позитивная предиктивная значимость	0,579	0,81	
Негативная предиктивная значимость	0,994	0,89	

При анализе продукции IL-1b у женщин с угрозой прерывания беременности и с замершей беременностью была показана закономерность, отмеченная для TNFa. Определяемое количество цитокина ассоциировалось с 8-кратным риском остановки развития беременности (OR 8,3 [1,5; 51,1]), а уровень, превышающий 39 пг/мл, регистрировался только у категории больных с неразвивающейся беременностью (таблица 3).

Таблица 3.

Концентрация IL-1b в сыворотке крови обследованных женщин (пг/мл).

Показатель	Группа сравнения (n=79)	Контрольная группа (n=37)
Среднеарифметическое значение, М	39,2285714	9,325
Медиана, Me	36,35	8
Среднеквадратическое отклонение, SD	30,2952002	10,3685318
Минимальное значение	0	0
Максимальное значение	109,2	37,4
1 квартиль 25 %	13,05	0
3 квартиль 75 %	61,25	10,95
Частота значений >23,3 пг/мл,%	24/28 85,7%	7/31 22,5%
Частота неопределяемых значений,%	3/28 10,7%	9/31 29,0%

Так же, как и в случае с TNFa, значения, превышающие медианное значение IL-1b, в группе сравнения встречались в 4 раза чаще. Таким образом, в контрольной группе ниже уровня общей медианы находилось количество значений, превышающее третью квартиль, в то время как в группе сравнения – только четверть значений.

Проведенные исследования по определению экспрессии TLR2 не выявили достоверных различий в изучаемых группах. В нашем исследовании достоверного различия в относительном количестве TLR4 на лейкоцитах периферической крови мы не смогли продемонстрировать, однако анализ количества значений, превышающих медианное для всех пациенток, включенных в исследование (группа сравнения и контрольная группы) показал, что отсутствие УПБ ассоциируется с достоверно меньшей их частотой (33,3% vs 72,0%, $p=0,0045$; соответственно).

Таблица 4.

Относительное количество TLR4 на лейкоцитах периферической крови, %

Показатель	Группа сравнения (n=79)	Контрольная группа (n=37)
Среднеарифметическое значение, М	0,37	0,20
Медиана, Me	0,33	0,19
Среднеквадратическое отклонение, SD	0,34	0,09
СУММА	9,36	5,67
Минимальное значение	0,08	0,09
Максимальное значение	1,81	0,35
1 квартиль_25 %	0,18	0,12
3 квартиль_75 %	0,42	0,28
Значения >0,235 пг/мл	72.0%	33.3% (P=0,0045)

Отсутствие популяционных критериев для анализа относительного количества TLR4 ставит перед необходимостью определения диагностической значимости показателя в зависимости от уровня. Так, в настоящем исследовании уровень маркера, превышающий 0,39% определялся только у женщин с замершей беременностью, поэтому определение показателя отношения шансов не представляется возможным и целесообразным. Определение показателя на уровне не выше 0,10% не ассоциировалось с возрастанием шансов для прерывания беременности, $Me=0,235$

достоверные значения которого определялись только, начиная с 0,15% (таблица 5).

Таблица № 5.

Прогностическая значимость для некоторых уровней TLR4 на лейкоцитах периферической крови обследованных женщин.

Показатель	TLR4 $\geq$ 10%	TLR4 $\geq$ 15%	TLR4 $\geq$ 39%
Отношение шансов	5,2[0,7; 47,1]	4,5[10,0-21,0]	Не определяется
Чувствительность	0,92	0,84	
Специфичность	0,31	0,46	
Позитивная предиктивная значимость	0,68	0,60	
Негативная предиктивная значимость	0,71	0,75	

Основную группу составили 54 беременные женщины, находящиеся на лечении в гинекологическом отделении с диагнозом «угроза прерывания беременности» в сроках 6-12 недель. Диагноз основывался на жалобах пациенток (боли внизу живота), скудные кровянистые выделения из половых путей и данных анамнеза. При поступлении всем пациенткам основной группы помимо общеклинического обследования и УЗИ дополнительно проводилось определение TNFa, IL-1b и TLR4 в крови.

Результаты проведенного обследования указывают, что изменения TNFa в пределах 0-48.3 пг/мл, уровень IL-1b превышающий 39 пг/мл., экспрессии TLR4 более 0,15% были выявлены у 28 (51,85%) беременных, то есть только у каждой второй пациентки, направленной в стационар с диагнозом «угроза прерывания беременности». Результаты обследования были расценены как высокий риск прерывания беременности и всем этим пациенткам была проведена терапия, направленная на ее сохранение. Все пациентки были выписаны с прогрессирующей беременностью с рекомендациями продолжить прием гестагенов в поддерживающей дозировке (20мг),

препаратов йода и фолиевой кислоты. Длительность пребывания в стационаре составила 7-18 дней. Средний койко-день в этой группе пациенток составил $8,9 \pm 2,3$ дня.

У 26 (48,15%) пациенток основной группы экспрессия показателей врожденного иммунитета соответствовала показателям клинически здоровых беременных женщин в ранние сроки. Всем пациенткам этой группы была предложена выписка из стационара и рекомендовано наблюдение в условиях женской консультации. Только одна из пациенток этой группы в дальнейшем была повторно госпитализирована по поводу угрозы прерывания беременности.

С целью изучения исходов беременности у пациенток основной группы был проведен анализ данных об особенностях их родоразрешения. Удалось получить данные только в 48 случаях, 6 пациенток выбыли из исследования на данном этапе. Результаты анализа свидетельствуют, что у шести пациенток (12,6%) были повторные госпитализации по поводу угрозы прерывания беременности и угрозы преждевременных родов во второй половине беременности, у четырех (8,33%) обследуемых основной группы были преждевременные роды в сроках 29-35 недель, перинатальных потерь не было.

Выводы.

1. Угроза прерывания беременности в ранние сроки диагностируется у каждой пятой женщины (18,6%) в популяции родивших, наиболее часто в сроке 5-8 недель беременности. Анализ дальнейшего течения и исходов родов свидетельствует о гипердиагностике данного осложнения, что ведет к необоснованному назначению медикаментозных препаратов в период эмбриогенеза.
2. Наличие в крови определяемого уровня TNF α в пределах 0-48.3 пг/мл ассоциировалось с возрастанием риска прерывания беременности, а значения

>48,3 пг/мл определялись только у женщин с замершей беременностью. Определяемое количество цитокина IL-1b ассоциировалось с 8-кратным риском остановки развития беременности (OR 8,3 [1,5; 51,1]), а уровень, превышающий 39 пг/мл, регистрировался только у пациенток с замершей беременностью.

3. При физиологическом течении беременности экспрессия TLR4 в крови беременной женщины не превышает 0,10% , для угрозы прерывания беременности характерны значения данного показателя более 0,15%. Уровень маркера, превышающий 0,39%, определялся только у женщин с замершей беременностью.

4. При наличии клинических проявлений угрозы прерывания беременности (жалобы на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей) необходимо провести оценку уровней TNFa, IL-1b и TLR4 в крови беременной женщины. Определение в крови беременной женщины уровня TNFa в пределах 0-48.3 пг/мл, уровень IL-1b превышающий 39 пг/мл., экспрессии TLR4 более 0,15% следует расценивать как высокий риск прерывания беременности и проводить терапию, направленную на ее сохранение.

5. Диагностика угрозы прерывания беременности на основе объективных критериев, а именно оценки уровня TNFa, IL-1b и TLR4 в крови беременной женщины, позволяет избежать необоснованной диагностики и лечения у 48,15% беременных женщин в ранние сроки беременности.

Практические рекомендации.

1. При выявлении клинических признаков угрозы прерывания беременности в ранние (до 5-6 недель беременности) сроки у первобеременных женщин без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза следует избирать выжидательную тактику.

2. Ведение беременности в ранние сроки (до 12 недель) при появлении клинических признаков угрозы ее прерывания должно быть дифференцированным. При наличии данных о возможном действии повреждающих факторов (острый инфекционный процесс, прием препаратов с тератогенным эффектом и т.д.) тактика должна быть выжидательной. При наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза следует оценить значимость клинических симптомов: наименее значимы и достоверны боли внизу живота, наиболее значимы и достоверны – наличие ретрохориальной гематомы.

3. Беременным женщинам в первом триместре при наличии жалоб на боли внизу живота, скудных кровянистых выделений из половых путей с целью верификации диагноза угроза прерывания беременности и обоснования необходимости терапии, направленной на сохранение беременности, следует проводить ультразвуковое исследование и дополнительное лабораторное обследование: определение в крови беременных уровня TNF α , IL-1b и TLR4.

4. Определение в крови беременной женщины уровня TNF α в пределах 0-48.3 пг/мл, уровень IL-1b превышающий 39 пг/мл., экспрессии TLR4 более 0,15% следует расценивать как высокий риск прерывания беременности и проводить терапию, направленную на ее сохранение.

5. Лечение угрозы прерывания беременности должно проводиться в условиях дневного стационара с использованием препаратов, входящих в перечень лекарственных средств в приказе № 572-н, а именно гестагенов, магнезиальной терапии (внутривенное введение), гемостатиков (по показаниям), седативной терапии (по показаниям).

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Дмитриенко Г.В. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? /Селихова М.С., Вдовин С.В., Кузнецова О.А. // Доктор.ру, 2012, №7 (75), с.22-25.
2. Дмитриенко Г.В. Роль эндотоксемии и механизмов врожденного иммунитета в патогенезе неразвивающейся беременности./ Селихова М.С., Вдовин С.В., Кузнецова О.А. // Вестник ВолГМУ, 2012 год, №1, с.15-18.
3. Дмитриенко Г.В. Неразвивающаяся беременность и врожденный иммунитет. /Селихова М.С., Бурова Н.А., Шатилова Н.В., Кузнецова О.А. // Вестник РУДН, 2012, №5, с.237-242.
4. Дмитриенко Г.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе./ Селихова М.С., Вдовин С.В. Кузнецова О.А. // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012, № 5, том 12, с.64-67.
5. Дмитриенко Г.В. Роль эндотоксемии в патогенезе неразвивающейся беременности. / Селихова М.С., Углова Н.Д., Кузнецова О.А. //Сборник научных работ ВолГМУ, Волгоград, 2010, с.108.
6. Дмитриенко Г.В. К вопросу о распространенности неразвивающейся беременности./ Кузнецова О.А.// Сборник научных работ ВолГМУ Волгоград, 2010, с.66.
7. Дмитриенко Г.А. Профилактика инфекционных осложнений у пациенток после гистероскопии. / Селихова М.С., Бурова Н.А., Белан Э.Б., Кузнецова О.А. // Лекарственный вестник, Волгоград, 2012, № 8(48), том 6, с.40-44

