

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР

**Хасанов Х.Ш., Ихтиярова Г.А.
Бухарский государственный медицинский институт**

Беременность является особым этапом в жизни женщин репродуктивного периода и характеризуется разнообразными гормональными, метаболическими и гемодинамическими нарушениями. Изменения реактивности организма беременных имеют физиологическую направленность, однако дисрегуляция различных функциональных систем, особенно, гемокоагуляционной, под влиянием психоэмоциональных воздействий, физических перенапряжений, различных видов токсикоза беременных, вирусных и бактериальных инфекций способствует возникновению самых различных заболеваний. Механизмы воздействия инфекционных агентов на процессы кроветворения вне организма и в рамках целостного организма у беременных различны. Во время беременности существует опасность развития тромбофилических состояний. С венозными тромбозами, тромбоэмболиями, кровотечениями во- многом связаны тяжелейшие акушерские осложнения и материнская смертность [14].

Во время беременности основными гормонами, оказывающими влияние на гестационные изменения, являются эстрогены и прогестерон. Стероидные гормоны оказывают выраженное влияние на иммунитет [7,10,16,19]. Во время беременности, присутствуя в крови матери в значительно более высоких, чем вне беременности, концентрациях, они индуцируют ряд гестационных изменений в иммунной системе. Эстрогены оказывают выраженное влияние на систему мононуклеарных фагоцитов, являются эффективными стимуляторами неспецифической резистентности организма.

Важная роль в формировании резистентности организма принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. У беременных по сравнению с небеременными женщинами общее количество лейкоцитов в крови увеличивается и в III триместре достигает максимального уровня (Ю.Д. Балика, М.Н. Шехтман, 1984; M.Kuhnert и соавт., 1998). Рост численности клеток определяется главным образом увеличением содержания нейтрофильных лейкоцитов, уровень которых в течение беременности повышается в 1,76 раза. Одной из причин повышения уровня нейтрофильных лейкоцитов в крови может быть увеличение продолжительности их жизни за счет подавления механизмов апоптоза (VonDadelszen P. и соавт., 1999). Другой причиной нейтрофильного лейкоцитоза может быть усиление костномозгового лейкопоэза. Исследование лейкоцитарной формулы в течение физиологического гестационного периода показало, что относительное и абсолютное содержание миелоцитов и юных нейтрофилов к концу беременности увеличивается в 6—7 раз по сравнению с показателями у небеременных. Функционально нейтрофилы у беременных находятся в состоянии покоя. По ряду свойств палочкоядерные лейкоциты у беременных отличаются от соответствующих клеток у небеременных женщин. В составе мембранных фосфолипидов нейтрофилов у беременных обнаружен недостаток арахидоновой кислоты. Ее уровень в течение гестации постепенно уменьшается. По данным ряда авторов, дефицит в нейтрофилах арахидоновой кислоты является результатом снижения в них продукции тромбоксана, простагландина E₂, простаглицина (L.Beilin и соавт., 1993) и лейкотриена B₄ (T. Imai, T. Arai, 1996). Результаты исследований процессов фагоцитоза весьма противоречивы. Так, установлено, что лейкоциты у беременных обладают пониженным хемотаксисом (B.Vjorksten и соавт., 1978). Показано снижение у

беременных бактерицидной функции нейтрофилов в отношении *Candida*, *Staphylococcus aureus* и др. С другой стороны, у беременных была установлена повышенная хемилюминесценция фагоцитов при их стимуляции *E. coli*, частицами пластика, зимозаном. На основании результатов теста спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) было показано повышение у беременных женщин бактерицидного потенциала палочкоядерных лейкоцитов, достигавшее максимального уровня во время родов. В процессе фагоцитоза у беременных также отмечается рост числа фагоцитов, способных восстанавливать НСТ. Количество НСТ-позитивных фагоцитирующих нейтрофилов возрастало с развитием гестационного процесса и достигало максимального уровня к его завершению (А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский, 1983). При физиологически протекающей беременности на основе увеличения общей численности нейтрофилов в крови, усиления их способности к захвату опсонизированного материала и повышения бактерицидной активности формируется мощный и мобильный резерв для выполнения полноценной фагоцитарной функции. Содержание лейкоцитов составляет у беременных от 67 до 76%, после родов этот показатель может достигать 80—85%. Иногда в норме имеется сдвиг в формуле в сторону незрелых палочкоядерных клеток [11, 18, 19]. По-видимому, накопление нейтрофилов в течение гестационного периода, с одной стороны, является фактором усиления защитного потенциала материнского организма на фоне развивающейся иммуносупрессии, с другой — представляет потенциальную опасность в случае их активации в кровотоке.

Влияние прогестерона на процессы фагоцитоза противоположно действию эстрогенов. Прогестерон во время беременности выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный ответ, блокирует реакции клеточной цитотоксичности, снижает эффективность фагоцитоза [19]. Существует гипотеза, что активация врожденного иммунитета у беременных происходит вследствие поступления в кровоток ряда растворимых плацентарных продуктов, оказывающих супрессивное влияние на лимфоциты и активирующим влиянием на моноциты (в частности, прогестерон, чХГ, плацентарный лактоген) [19]. С прогрессированием беременности количество и активность НК-клеток периферической крови снижается. И хотя связывание НК-клеток с мишенями остается неизменным до 16 нед. беременности, уже с ранних сроков наблюдается резкое снижение литического эффекта на этапах после связывания. В последнем триместре беременности активность НК-клеток еще более снижается и возрастает вновь после родов [19, 20]. Также во время беременности и в течение раннего послеродового периода меняются субпопуляции Т-клеток периферической крови. С начала беременности и на всем ее протяжении абсолютное число Т-клеток (CD3) и их разновидностей (CD4 и CD8) уменьшается.

Согласно мнению Т. Wegmann и соавт. [16], при нормальной беременности имеется склонность иммунной системы матери к переключению с ухода от потенциально повреждающего ответа 1-го типа — Th1 (воспалительного) к ответу 2-го типа — Th2 (супрессорному). Беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более сильному развитию вирусной инфекции. Доказательством того является повышенная частота заболеваемости и различных осложнений вирусной инфекции у беременных по сравнению с небеременными женщинами. Тяжелее протекают корь, грипп, увеличивается частота рецидивов герпетической инфекции [7, 10, 16]. В отсутствие внешних воздействий у беременных женщин не отмечается ни стимуляции метаболизма нейтрофилов, ни активации системы комплемента. Гестационная иммуносупрессия является приобретенным функциональным состоянием иммунной системы, когда значительно снижается ответ на слабые раздражители, но сохраняется высокий уровень

реактивности на сильные раздражители. Иммунная система матери находится в состоянии постоянной готовности включения Th1 пути (клеточный) в ответ на массивное инфекционное воздействие.

Под влиянием вирусов запускается активация клеточных макрофагов и усиливается синтез ими интерлейкина-12 (ИЛ-12) [20]. Последний активирует НК-клетки, которые начинают синтезировать цитокины Th-пути. Эти цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли, ИЛ-2, ИЛ-3) способствуют превращению НК-клеток в ЛАК-клетки. Цитокины усиливают выработку прокоагулянта fg12 эндотелия, что способствует ускоренному превращению протромбина в тромбин. Тромбин способствует повышению выработки эндотелиоцитами ИЛ-8, который активирует палочкоядерный лейкоцит. Многие вирусные инфекции способны вызывать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения эндотелия сосудов (вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека, аденовирусы и др.) и/или иммунных нарушений, обусловленных нарушением синтеза цитокинов и активацией fg12 на эндотелий [21,23]. Некоторые вирусы (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении [20]. Снижает уровень гуморального противовирусного иммунитета и гормональная иммуносупрессивная терапия, проводимая до и во время беременности [9,16].

Беременность представляет собой состояние, когда параметры гемостаза, характерные для небеременных, меняются, адаптируются к новым изменившимся условиям в связи с появлением фетоплацентарного комплекса [9,12,13]. N. Sattan (1999) предположил, что состояние гиперкоагуляции, возникающее во время беременности, может быть вызвано повышением уровня эстрадиола и липидов крови. Выявлено, что эстрогены усиливают синтез фибриногена в печени (T.Jnglis и соавт., 1982). Повышение уровня факторов VIII, IX, X, XII происходит также в результате стимуляции их синтеза эстрогенами. В конце физиологически протекающей беременности под влиянием эстрогенов повышается чувствительность тромбоцитов к специфическим индукторам агрегации, благодаря чему повышается уровень АДФ и адреналин индуцированной агрегации, что играет важную роль в генезе гиперкоагуляции во время беременности. Гиперкоагуляция достигает максимума перед родами, что свидетельствует о подготовке системы гемостаза к остановке кровотечения при отделении плаценты. Ускорение свертывания крови сохраняется в течение первых 7—10 дней послеродового периода и плавной нормализации свертывания крови не происходит. Нередко на 4—7-й день коагуляция усиливается и этот срок опасен в плане тромбоэмболических осложнений [3,11,12,14].

Гематологические изменения при беременности характеризуются увеличением объема плазмы более чем в 3 раза в сравнении с объемом эритроцитов, что приводит к гемодилуции или физиологической «псевдоанемии», обусловленной гиперплазмией [17, 18]. В отличие от истинной анемии гиперплазмия беременных характеризуется отсутствием морфологических изменений эритроцитов. Последние нормохромны и имеют нормальные размеры. Допустимыми пределами физиологической гемодилуции при беременности считается снижение показателя гематокрита до 30%, содержания гемоглобина до 100 г/л и количества эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}/л$. Дальнейшее снижение показателей крови следует расценивать как истинную анемию.

Ввиду тенденции к повышенной агрегации эритроцитов в течение всей беременности СОЭ (скорость оседания эритроцитов) не может служить достоверным признаком воспалительного процесса. Главной причиной увеличения СОЭ во время беременности является повышение уровня фибриногена в плазме [8].

Количество тромбоцитов существенно не меняется во время физиологически протекающей беременности и составляет в норме $140\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ [13]. Но беременность наряду с родовым стрессом может привести к дизрегуляции тромбоцитопоэза. У женщин в послеродовом периоде может возникнуть кратковременный реактивный тромбоцитоз (вероятно, перераспределительного характера) в ответ на кратковременное воздействие болевого раздражителя. При оперативных вмешательствах возрастает агрегация тромбоцитов и отмечается реакция высвобождения, а концентрация ее маркеров (серотонин, тромбоксан) увеличивается [13,18]. У беременных женщин с оперативным родоразрешением, получавших гепарин, может наблюдаться гепарин индуцированная тромбоцитопения. Данное состояние, отмечаемое примерно у 2% больных, результат иммуноопосредованного побочного эффекта гепарина. Появляются антитела к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4, гепаринсвязывающего гликопротеина, который депонируется в гранулах тромбоцитов, но также имеет рецепторы на мембране тромбоцита. Наличие у тромбоцитов антител к гепарину может стать причиной тромбоцитопении с тромбозом или без него. Гепарининдуцированная тромбоцитопения и тромбоз, который может быть артериальным или венозным, наблюдаются менее чем у 1% беременных с тромбоцитопенией [18].

В последнее время пристальное внимание исследователей привлечено к проблеме дефицита магния и его роли при различных патологических состояниях. Магний относится к числу важнейших минеральных веществ, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов. Биологическая роль магния связана с его участием в качестве кофермента в многочисленных биохимических реакциях и физиологическим антагонизмом с кальцием. Концентрация ионов магния внутри клеток примерно в 2,5—3 раза выше, чем во внеклеточных жидкостях, в связи с чем ряд авторов указывают на отсутствие корреляции между сывороточным и внутритканевым содержанием магния и низкую чувствительность гипомагниемии в отражении истинного дефицита магния [1,2,4—6]. Дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана A_2 , что сопровождается повреждением сосудистой стенки, повышается агрегация тромбоцитов. Дисбаланс $Ca^{2+} : Mg^{2+}$ является ведущим в реализации избыточного тромбообразования на фоне дефицита магния, который имеет собственные эффекты по отношению к эритроцитам и тромбоцитам [6, 8].

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [15,24]. Подтвержден дефицит магния при первичном пролапсе митрального клапана, на практике показана эффективность препаратов магния при данной патологии [15]. Распространенность дефицита магния среди женского населения выше в 1,3 раза (H.Schimatschek, 2001). Женщины более чувствительны к дефициту магния и в норме имеют более высокие депонированные концентрации данного элемента. Это биологически целесообразно в связи с активным участием магния в функции деторождения. Дефицит магния часто развивается при беременности и лактации. Беременные вследствие более частого развития гиперацидных состояний, обусловленных беременностью, часто принимают антацидные средства, что создает дискриминацию для усвоения магния и является еще одним дополнительным фактором, приводящим к его дефициту. Понятие «дефицит магния» следует отличать от понятия «гипомагниемия» — снижение концентрации магния в сыворотке (в норме 0,75— 1,26 ммоль). У беременных нижняя граница нормы магния несколько выше — 0,8 ммоль), потому чувствительность организма беременной женщины даже к пограничному дефициту резко возрастает [4—6, 8]. При беременности суточная потребность в магнии возрастает в 1,5—2 раза, что обусловлено синтетическими

запросами организмов матери и плода. Потребность организма беременной женщины в магнии нередко превышает его поступление и данное обстоятельство позволяет рассматривать беременность как физиологическую модель гипомagneмии [4]. При этом дефицит магния сопряжен с широким спектром осложнений беременности и родов [3,4,14]. Н.Г. Кошелева (2006) предлагает отдельно выделять акушерские причины гипомagneмии, такие как преэклампсия, плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, самопроизвольный аборт, гипотрофия плода, стресс. Нарушению гомеостаза магния придается особое место в артериальной гипертензии беременных [4,6], выявлена связь между уровнем магния в эритроцитах и величиной артериального давления в III триместре беременности. Вследствие низкого содержания внутритканевого магния повышенная экспрессия антигена В35 системы HLA приводит к нарушению метаболизма коллагена (С. Leap, 1999). У беременных дефицит формирования соединительной ткани провоцирует развитие растяжек в области груди и живота, в родах у женщин с дефицитом магния отмечается высокая частота разрывов промежности (Н.Г. Кошелева, 2001, 2005; Е.В. Уварова, 2006). Дефицит магния у беременных обуславливает формирование у плодов пороков развития митрального клапана сердца, суставов, разнообразных стигм развития соединительной ткани.

При дефиците магния повышается чувствительность организма к бактериальной и вирусной инфекции [7,10,21,23]. При этом в организме бактериальный токсический шок более выражен и микроорганизмы более активно продуцируют р-лактазу, определяющую устойчивость к воздействию антибиотиков пенициллинового ряда. При дефиците магния золотистый стафилококк усиленно вырабатывает токсин-1, отвечающий за развитие синдрома токсического шока [7].

Таким образом, беременность — условно физиологическое состояние, являющееся серьезным испытанием для здоровья женщины. Изучение механизмов развития патологических состояний, возникающих во время беременности, родов и послеродового периода, их своевременная диагностика чрезвычайно важны для профилактики и эффективной терапии осложнений. Над этой проблемой совместно должны работать врачи разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акарачкова Е.С. Магний и его роль в жизни и здоровье человека. Справочник поликлинического врача.- 2009.-5:6.
2. Большая медицинская энциклопедия в 30 т. М; Т13.
3. Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. М: Медицина.- 1991.
4. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. Обмен магния и терапия магнеротом при гестозе. Обзоры клинической кардиологии.- 2005.-2:13—19. www.cardiosite.ru
5. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. М: Медпрактика-М.- 2006.
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы Юнеско. М.- 2006.
7. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М: Триада-Х.- 2004.

8. Клиническая оценка лабораторных анализов у женщин. Учебное пособие. Под ред. А.М. Попковой, Л.Н. Нечаевой, М.И. Ковалева, С.А. Попкова. М: ВЕДИ.- 2005.
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М: ГЭОТАР-Медиа.- 2006.
10. Макацария А.Д., Юдаева Л.С. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями. М: Триада.- 2005.
11. Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. ИППП.- 1995.-3:12—15.
12. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований. Под ред. С.С. Вялова, Т.А. Васиной.- М.- 2006.
13. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. Гемостаз и беременность. М: Триада-Х.- 2004.
14. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности. М: Триада Х.- 2004.
15. Стойко Ю.М., Замятина А.В. Патогенетические аспекты консервативной терапии хронической венозной недостаточности у беременных. Consilium Medicum.- 2007.-№9.- т.6.-с.44—46.
16. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. Результаты применения магниево-оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана// Росс. мед. вести.- 1999.-т.4.-с.64—69.
17. Сухих Г. Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. Н. Новгород— М.- 1997.
18. Шапошник О.Д., Рыбалова Л.Ф. Анемия у беременных. Учебно-методическое пособие для врачей-слушателей.- Челябинск.- 2002.
19. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови. Пер. с англ. М: БИНОМ.- 2009.
20. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. М: Медицинская книга— Н. Новгород: НГМА.- 2003.
21. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology// Am. Heart. J.- 1999.-v.138.-p.473—475.
22. Carrier J.M. Influenza and the pregnann women// Arch. Pediatr.- 2000.-v.7:Suppl3.-p.489—491.
23. Duley L. Magnesium sulphate in eclampsia// Lancet.- 1998.-v.352.-p.67—68.
24. Lee H., Gregor C.D., Rees G.B. et al. Cytotoxic activity and phenotipic analysis of NK-cells in early normal human pregnancy// J. Reprod.Immunol.- 1991.-v.20.-p.73.
25. Levi-Schaffer F., Shani J., Politi Y. et al. Inhibition of proliferation of psoriasis and bealthy fibroblasts in cell cuttore by selecned Leal- sea salts// Pharmacology.- 1996.-v.52.-p.5.
26. Qi Q., Li W., Wang Z. Magesium and calcium concentration of peripheral serum and mononuclear cells in patients with pregnancy induced hypertension// Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.- 1997.-v.32.-p.15—18.