

Материал поступил в редакцию: 16-02-2015

Материал принят к печати: 21-03-2015

УДК 618

# The role of regulatory autoantibodies in prediction of obstetric hemorrhage

Bapayeva G<sup>1</sup>., Kulbayeva S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Maternal and Child Health, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup>South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Kazakhstan

**The aim:** to evaluate the prognostic value of regulatory autoantibodies for prediction of obstetric hemorrhage.

**Methods:** 126 pregnant women have been examined, i.e. 96 pregnant women of haemorrhage risk group and 30 pregnant women with physiologic gestation and childbirth course. Pregnant women of risk group have been divided into 2 groups depending on outcome of childbirth: basic and comparative groups. Basic group included 65 women, who had postpartum haemorrhage and comparative group included 31 women of risk group without postpartum haemorrhage. The level of regulatory autoantibodies in blood serum of all pregnant women was determined in 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy using the enzyme-linked immunosorbent assay technology.

**Results:** The greatest predictive importance definition of the regulatory possesses autoantibodies to DNA, TrM-03 and ANCA, and also average immunological reactivity (transgression coefficient – 44,64%, 11,86%, 14,41% and 40,51% respectively).

**Conclusion:** The determination of regulatory autoantibodies in the blood of pregnant women in the 3<sup>rd</sup> trimester has high predictive value (82%).

**Keywords:** autoantibodies, postpartum haemorrhage, the risk factors, prediction.

*J Clin Med Kaz* 2015; 1(35):34-39

**Автор для корреспонденции:** Бапаева Г.Б., д.м.н., ассоциированный профессор, начальник отдел менеджмента научных исследований АО НИЦМД, тел: 8-7172-70-44-72, E-mail: [gauri.bapayeva@gmail.com](mailto:gauri.bapayeva@gmail.com).

## АКУШЕРЛІК ҚАН КЕТУЛЕРДЕГІ РЕТТЕУШІ АУТОАНТИДЕНЕЛЕР БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ

Бапаева Г.Б.<sup>1</sup>, Құлбаева С.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup>Оңтүстік-қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы, Шымкент, Қазақстан

**Зерттеудің мақсаты:** Акушерлік қан кетуге реттеуші аутоантитенелер болжамдау маңыздылығын анықтау

**Әдістері:** 126 жүкті әйелге зерттеу жүргізілді, олардан қан кету бойынша қауіп тобына 96 жүкті әйел және жүктілігі мен босануы физиологиялық ағымдағы 30 жүкті әйел. Қауіп тобындағы жүкті әйелдер босану ағымына байланысты екі топқа бөлінді: негізгі және салыстырмалы. Негізгі топқа босанғаннан кейінгі кезеңде қан кету болған 65 босанған әйел. Салыстырмалы топқа босанғаннан кейінгі кезеңде қан кету болмаған қауіп тобына жататын 31 әйел енгізілді. Барлық жүкті әйелдерге жүктіліктің 3 триместрінде қатқыл фазалы иммуноферментті анализ көмегімен қан сарысуындағы реттегіш аутоантитенелер деңгейін анықтау жүргізілді.

**Нәтижесі:** ДНК, TrM-03 және ANCA реттегіш аутоантитенелерді және орташа иммунологиялық реактивтілікті анықтау жоғары болжамдық маңыздылыққа ие (трансгрессия коэффициенті – 44,64%, 11,86%, 14,41% және 40,51% сәйкес).

**Қорытынды:** Жүктіліктің 3 триместрінде жүкті әйелдерде шеткерілік қанында реттегіш аутоантитенелерді анықтау (балл жиынтығы  $\pm 10$  – жоғары қауіп дәрежесі) жоғары болжамдық маңызды (82%).

**Маңызды сөздер:** аутоантитенелер, қауіп факторлары, босанғаннан кейінгі қан кету, болжамдау.

## РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Бапаева Г.Б.<sup>1</sup>, Құлбаева С.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, Казахстан

<sup>2</sup>Южно-казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан

**Цель:** определить прогностическую значимость регуляторных аутоантител для акушерских кровотечений.

**Методы:** Обследовано 126 беременных женщин, из них – 96 беременных женщин группы риска по кровотечению и 30 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов. Беременные группы риска в зависимости от исхода родов разделены на 2 группы: основную и сравнительную. В основную группу вошли 65 женщин, у которых развилось кровотечение в послеродовом периоде. В группу сравнения включена 31 женщина группы риска, у которой не развилось послеродовое кровотечение. Всем беременным проведено определение в 3 триместре беременности с помощью твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови содержание регуляторных аутоантител.

**Результаты:** Наибольшей прогностической значимостью обладает определение регуляторных аутоантител к ДНК, TrM-03 и ANCA, а также средней иммунологической реактивности (коэффициент трансгрессии – 44,64%, 11,86%, 14,41% и 40,51% соответственно).

**Выводы:** Определение регуляторных аутоантител в периферической крови беременных женщин в 3-ем триместре (при сумме баллов  $\pm 10$  – высокая степень риска) имеет высокую прогностическую значимость (82%).

**Ключевые слова:** аутоантитела, факторы риска, послеродовое кровотечение, прогнозирование.

## Введение

Акушерские кровотечения продолжают оставаться одной из актуальных проблем современного акушерства, так как являются одной из основных причин материнской смертности и заболеваемости. Частота акушерских кровотечений, по данным различных авторов [1,2], колеблется от 3% до 8% по отношению к общему числу родов.

В Республике Казахстан, за последние годы удельный вес акушерских кровотечений в структуре материнской смертности не имеет особой тенденции к снижению. Так, в 2010 году он составил 11,9%; в 2011- 15,2%, в 2012 – 23,1%, в 2013 – 14,3%. В то же время, по данным конфиденциального аудита данный показатель был гораздо выше (29,0% в 2009 г. и 30,7% в 2010 г.) [3,4]. Основной удельный вес в структуре акушерских кровотечений занимают послеродовые кровотечения. Считается, что в большинстве наблюдений материнская смертность при послеродовом кровотечении предотвратима [5,6,7]. В связи с этим, в последние десятилетия многие исследования [8,9] посвящены изучению клинико-анамнестических и лабораторных критериев прогнозирования данной патологии, однако достоверность и эффективность их использования недостаточна, что диктует необходимость продолжения научных исследований в этом направлении. Проведенные ранее исследования [9] позволили рассчитать прогностический коэффициент для каждого клинико-анамнестического фактора риска, на основании чего была составлена таблица прогнозирования, которая позволяет предвидеть данную патологию в 78,7% случаев на амбулаторном этапе. Однако, для повышения вероятности прогноза акушерского кровотечения необходим комплексный подход с возможным использованием лабораторных маркеров данной патологии.

В последнее время в литературе появились данные о роли системы регуляторных аутоантител в патогенезе гестационных осложнений, в том числе акушерских кровотечений. Так, была установлена взаимосвязь между различным содержанием эмбриотропных аутоантител и объемом кровопотери в послеродовом периоде [10-14]. Известно, что профили сывороточных ауто-АТ являются весьма стабильными параметрами. Поэтому, по мнению исследователей [15,16,19], определение аутоантител в периферической крови предоставляет возможность очень раннего выявления формирующейся патологии до появления клинических признаков заболевания. Немаловажное значение имеет определение общей иммунореактивности пациентов, отражающей способность организма отвечать на действие антигенов образованием антител и комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к данному антигену [19].

**Цель исследования** - определить прогностическую значимость регуляторных аутоантител для акушерских кровотечений.

## Материалы и методы

Согласно установленным ранее клинико-анамнестических факторов риска развития акушерского кровотечения [9,с.12-14], для проспективного наблюдательного исследования были отобраны 117 женщин группы риска по кровотечению, впоследствии были исключены 21 женщина, из них у 6 произошло прерывание беременности до 22 недель, а у 15 было проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение. Последние были исключены в связи с тем, что операция кесарево сечение сама по себе

является фактором риска кровотечения в послеродовом периоде. Анализу были подвергнуты 96 беременных женщин, родивших через естественные родовые пути.

В зависимости от исхода родов они были разделены на 2 группы: основную и сравнительную. В основную группу вошли 65 женщин, у которых развилось кровотечение в послеродовом периоде, а в группу сравнения включена 31 женщина группы риска, у которых кровопотеря в родах была физиологической. В качестве контрольной группы было обследовано 30 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов.

Кровопотерю в родах до 500 мл, составляющую менее 0,5% от массы тела, или менее 10% ОЦК считали физиологической. За патологическую кровопотерю принимали кровопотерю 500 мл и более.

У всех пациенток проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям. В третьем триместре беременности у всех пациенток определяли содержание регуляторных аутоантител: антинейтрофильных цитоплазматических антител ANCA, антител, связывающихся с белками тромбоцитов ТгМ-03, к двуспиральной ДНК, b2-гликопротеину I (b2-ГП), Fc-фрагментов IgG (ревматоидный фактор), Collagen, Интерферон-гамма, Интерферон-альфа, e-NOS (NO-синтетаза) и Angiostatin в периферической крови. Определение проводилось с помощью стандартных наборов иммунореагентов ЭЛИ-П-Комплекс (производитель МИЦ «Иммункулус», Москва), с помощью твердофазного иммуноферментного анализа на 96-луночных полистириловых планшетах. Уровень аутоантител измерялся в условных единицах [16], при этом значения иммунореактивности в диапазоне от -20 у.е. до +10 у.е. принимали за нормальные, значения от -20 до -40 у.е. и от +10 до +40 у.е. - за слабые отклонения от нормы и значения ниже -40 у.е. и выше +40 у.е. - за выраженные отклонения от нормы.

Обработка полученных данных проводилась с использованием методов параметрической статистики с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостат». Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и средней ошибки значения (m).

Достоверность разности между двумя средними показателями определялись по критерию Стьюдента (t). Статистически достоверным считался коэффициент, уровень значимости которого был меньше и равен 0,05, что считается верным для медицинских исследований.

При выявлении взаимосвязи между вариационными рядами, взятых из разных генеральных совокупностей и определения прогностической значимости каждого лабораторного маркера был использован трансгрессионный анализ [18], который показывает возможность наличия общих элементов в исследуемых выборках с помощью графиков для плотностей распределения. При этом рассчитывался коэффициент трансгрессии (%), который представляет собой средневзвешенную площадь под кривыми плотностей распределения [18].

Для составления прогностической таблицы был использован последовательный статистический анализ по А.Вальду – А.А. Генкину [17]. Для каждого лабораторного параметра были рассчитаны диагностические коэффициенты (ДК), имеющие числовую величину с положительным (+) или отрицательным (-) знаком. Для постановки прогноза производилось алгебраическое сложение ДК, числовой порог для принятия определенного заключения (с 90% ве-

роятностью) равен  $\pm 10$ . Если сумма ДК больше или равна  $\pm 10$  баллам, то выносится заключение о неблагоприятном прогнозе (т.е. о 90%-й вероятности развития послеродовых кровотечений). Сумма ДК, равная от  $-9$  до  $+9$  говорит о неактуальности прогнозируемой патологии с той же 90%-й вероятностью.

## Результаты

Возраст исследуемых женщин колебался от 20 до 42 лет, и в среднем составил в основной группе  $31,2 \pm 0,9$  лет, в сравнительной группе -  $30,3 \pm 1,2$  лет, а в контрольной -  $29,4 \pm 0,5$  лет.

Анализ соматического анамнеза выявил, что у женщин основной группы по сравнению со сравнительной и контрольной группами в 1,6 раза чаще встречалась железодефицитная анемия (65,4%; 38,7% и 36,7% соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Частота заболеваний мочевыделительной системы (3,2%) в сравнительной группе была практически в 2 раза меньше по сравнению с основной (6,2%) и контрольной группой (6,7%), однако данные различия были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Ожирением страдали каждая пятая женщина основной группы, в то время как в сравнительной группе - каждая десятая, а в контрольной группе - только одна женщина.

Заболевание дыхательных путей отмечалось у каждой седьмой беременной в основной группе, у каждой шестой - в сравнительной группе, в контрольной группе данный показатель был в два раза меньше по сравнению с основной.

Необходимо отметить, что у женщин основной группы вирусно-инфекционные заболевания встречались чаще. Так, в основной группе они имели место у каждой второй беременной, в то время как в контрольной группе - у каждой третьей и в сравнительной группе - у каждой четвертой женщины ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 > 0,05$ ;  $p_3 > 0,05$ ).

По частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, патология печени), миопии, варикозной болезни и эндемического зоба сравниваемые группы достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что по частоте преждевременных родов и медицинских абортос основная и сравнительная группы достоверно не различались ( $p > 0,05$ ). В то же время, в основной группе достоверно чаще встречался самопроизвольный выкидыш (32,3%) в анамнезе по сравнению со сравнительной (6,5%) и контрольной группой (10,0%) ( $p_1 < 0,001$  и  $p_2 < 0,01$ ).

Антенатальная гибель плодов основной группе произошла в 1 случае (1,5%) в сроке гестации 34 недели, в то время как в остальных группах такие случаи не зарегистрированы.

Анализ течения беременности показал, что такое осложнение беременности, как преэклампсия встречалась в основной группе в 1,3 раза чаще (46,2%), чем в сравнительной группе (35,5%), однако достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ). В то же время данное осложнение беременности в контрольной группе не наблюдалось. Гестационная гипертензия наблюдалась в основной группе в 4 раза чаще по сравнению со сравнительной группой (27,7% и 6,5% соответственно) ( $p > 0,001$ ). Дородовое излитие околоплодных вод достоверно чаще осложнило беременность в основной группе по сравнению с со сравнительной и контрольной группами ( $p_1 < 0,05$  и  $p_2 < 0,01$  соответственно).

Плотное прикрепление плаценты и преждевременная

отслойка нормально расположенной плаценты встречались в основной группе в 7 раз чаще, чем в сравнительной группе ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе такие осложнения не встречались.

У беременных женщин основной группы в 19 (28,4%) случаях проводилась индукция родов ввиду преэклампсии тяжелой степени и дородового излития околоплодных вод, в сравнительной группе данный показатель составил 12,4%.

Таким образом, для беременных женщин, роды которых осложнились в последующем акушерским кровотечением было характерен более отягощенный соматический (анемия, вирусно-инфекционные заболевания) и акушерский (самопроизвольные выкидыши, перинатальные потери) анамнез, а также осложненное течение беременности (гестационная гипертензия, дородовое излитие вод, ПОНРП).

У 9 (13,8%) пациенток основной группы и у 6 (9,7%) женщин группы сравнения роды были преждевременными. В контрольной группе все беременности завершились срочными родами.

Объем кровопотери в родах и послеродовом периоде составил в основной 500-999 мл - в 67,7% случаев, 1000-1499 мл в 27,7% случаев и более 1500 мл - 4,6% случаев. Средняя кровопотеря составила  $894,86 \pm 58,60$  мл.

В группе сравнения общая кровопотеря в родах варьировала от 180 до 450 мл, в среднем -  $292,9 \pm 14,07$  мл.

В контрольной группе объем кровопотери составил от 100 до 280 мл, в среднем -  $179,31 \pm 10,66$  мл.

Результаты исследования показали, что у беременных женщин, которые имели впоследствии кровотечение в послеродовом периоде, отмечались патологические уровни сывороточного содержания тех или иных исследуемых аутоантител-маркеров в 56,5%, в то время как в сравнительной группе - в 5,5 раза меньше ( $p < 0,001$ ). В то же время, средние абсолютные значения уровней всех исследуемых аутоантител в контрольной группе находились в пределах нормы, т.е. в диапазоне от  $-20$  до  $+10$  у.е.

При более детальном анализе установлено, что более выраженные изменения наблюдаются в содержании аутоантител к ДНК, ТгМ-03 и ANCA.

Так, содержание аутоантител к двуспиральной ДНК в сыворотке крови в основной и сравнительной группах имело тенденцию к повышению, а в контрольной группе этот показатель был в пределах нормальных значений ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,001$ ;  $p_3 < 0,001$ ).

Определение уровня антител к ТгМ-03 показал, что около 3/5 беременных основной группы имели отклонения, выразившиеся в пониженной продукции антител к ТгМ-03, в то время как в группе сравнения лишь каждая десятая пациентка имела слабые отклонения.

Аналогичная тенденция установлена при анализе показателей уровня аутоантител к ANCA. Так, у 53,9% женщин основной группы отмечено снижение уровня аутоантител к данному маркеру, причем 4,6% имели выраженные отклонения.

Показатель уровня антител к  $\beta 2$ -Glycoprotein ( $\beta 2$ -ГП) существенно не различался по группам. Практически каждая вторая женщина (49,2%), у которой впоследствии развилось послеродовое кровотечение, имела незначительное повышение аутоантител к Nitricoxidesynthase, в то время как в сравнительной и контрольной группах все пациентки имели нормальные показатели ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ). Данное повышение аутоантител к e-NOS может свидетельствовать о

повышенном содержании оксида азота, который оказывает вазодилатирующее действие, что может влиять на снижение сократительной деятельности матки [16].

Аналогичная тенденция отмечается и при анализе уровня аутоантител к Angiostatin. Патологические уровни аутоантител к Angiostatin со слабым отклонением в сторону повышения встречались в 5,0 раза чаще в основной группе, чем в сравнительной ( $p < 0,001$ ).

Для 2/3 беременных основной группы было характерно достоверное понижение ( $p < 0,01$ ) выработки аутоантител к коллагену по сравнению со сравнительной группой, в которой практически 90% беременных имели нормальные показатели. Патологические уровни антител к Fc-IgG (Fc-фрагментам) иммуноглобулинов (ревматоидный фактор) были выявлены у каждой третьей женщины, имевшей кровотечение в послеродовом периоде, тогда как в группе сравнения лишь у каждой шестнадцатой. Это выразалось в незначительном повышении продукции данного маркера (от +10 до +40 у.е.).

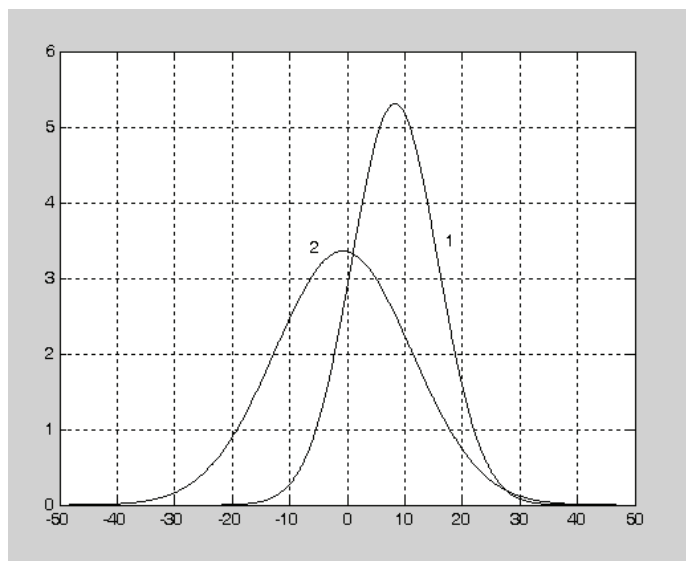
По результатам наших исследований существенных различий в содержании антител к интерферону  $\alpha$  в сравниваемых группах не обнаружено. Между тем, в основной группе уровень интерферона гаммы была достоверно выше ( $+11,85 \pm 0,21$  у.е.) у.е. ( $p < 0,001$ ) по сравнению со сравнительной ( $+5,30 \pm 0,65$  у.е.) и контрольной группами ( $+4,28 \pm 0,83$  у.е.), что косвенно может свидетельствовать об изменении активности иммунной системы.

Существует мнение [16, с.13-18], что монопараметри-

ческое определение сыровоточного содержания аутоантител одной специфичности и сравнение полученных данных со средним популяционным уровнем (без учета индивидуальной иммунореактивности) часто искажают реальную картину и приводят к ложным диагностическим заключениям. В связи с этим, во избежание возможной ложной интерпретации полученных данных, нами проведен анализ средней индивидуальной иммунореактивности, который отражает общий уровень активности иммунной системы. Установлено, что почти половина пациенток (50,8%) основной группы имела снижение иммунологической реактивности, что в 2,6 раза больше чем в сравнительной группе (19,4%) ( $p < 0,01$ ). В то же время, состояние гиперреактивности отмечено у 25,8% пациенток сравнительной группы и у 24,6% основной группы.

Для определения прогностической значимости исследованных параметров системы регуляторных аутоантител нами был проведен трансгрессионный анализ, который подтвердил, что определение некоторых регуляторных аутоантител (к ДНК, ТгМ-03 и ANCA) имеет наибольшую прогностическую значимость для женщин группы риска по кровотечениям. Так, трансгрессия рядов распределения составила для аутоантител к ДНК – 44,64%, для аутоантител к ТгМ-03 – 11,86% и к ANCA – 14,41%.

Трансгрессия рядов распределения для аутоантител к Angiostatin составила 78,14% и к коллагену – 72,57%, что говорит о меньшей прогностической значимости по сравнению с аутоантителами к ДНК, ТгМ-03 и ANCA. Трансгрес-

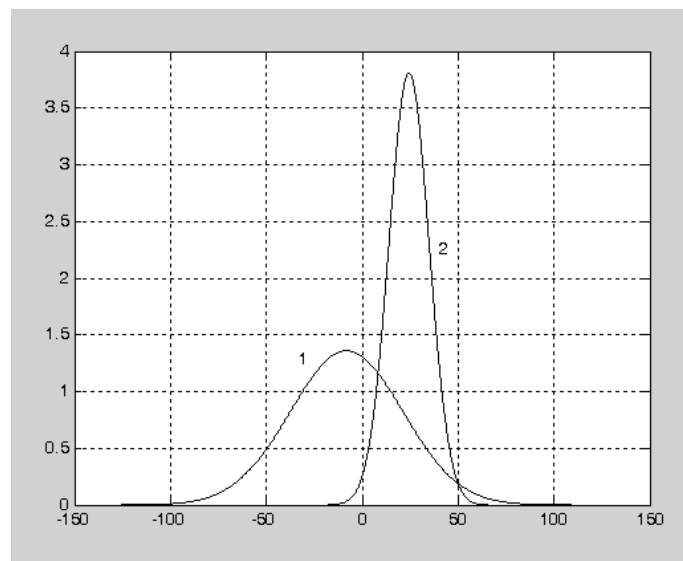


**Рисунок 1** – Трансгрессия рядов распределения показателей аутоантител к оксиду азота у беременных женщин основной (1) и сравнительной (2) группы

сия рядов распределения по остальным параметрам была высокой. Так, коэффициент трансгрессии для аутоантител к оксиду азота составил 94,98% (рисунок 1).

В то же время, трансгрессия рядов распределения показателя средней иммунологической реактивности составила – 40,51% (рисунок 2), что говорит о существенной прогностической значимости данного параметра.

Таким образом, прогностическую значимость для доклинической диагностики акушерских кровотечений имеет определение уровня ДНК, ТгМ-03 и ANCA в периферической крови в 3 триместре у беременных «группы риска» по



**Рисунок 2** – Трансгрессия рядов распределения показателей средней иммунологической реактивности в основной (1) и сравнительной (2) группах

акушерским кровотечениям, а также средняя иммунологическая реактивность.

Учитывая, что нельзя с вероятностью 100% прогнозировать акушерские кровотечения по определениям вышеуказанных регуляторных аутоантител, взятым по отдельности, нами был проведен последовательный статистический анализ по А.Вальду – А.А.Генкину с целью комплексной оценки данных критериев. Для каждого параметра были рассчитаны диагностические коэффициенты и на основании их была составлена таблица прогнозирования акушерских кровотечений у женщин (таблица 1).

**Таблица 1** – Оценка лабораторных параметров (в III триместре беременности) риска развития акушерских кровотечений

Параметр	Границы значений	ДК	Информативность	Параметр	Границы значений	ДК	Информативность	
ТгМ-03	-36-46	0	0	Collagen	-35-42	13	0.2134	
	-25-35	0	0		-29-34	2	0.0343	
	-13-24	4	0.3671		-23-28	1	0.0163	
	-2-12	0	0.0002		-16-22	-1	0.0377	
	-1+9	-6	0.8806		-10-15	-1	0.0190	
	+10+21	-8	0.6818		-3-9	-1	0.0036	
	+22+32	-13	0.6361		+3-2	1	0.0041	
			$\Sigma$ - 2,5658		+4+9	0	0	$\Sigma$ - 0,3285
ANCA	-39-53	0	0	ДНК	-58-83	3	0.0776	
	-24-38	0	0		-33-57	1	0.0372	
	-10-23	4	0.3554		-8-32	-1	0.0175	
	+5-9	0	0.0010		+16-7	-1	0.0498	
	+6-19	-6	0.7928		+17+41	-1	0.0154	
	+20+33	-7	0.6080		+42+66	-1	0.0021	
			$\Sigma$ - 1,7572		+67+91	0	0	$\Sigma$ - 0,1996
	B2 гликопротеин	-35-46	9		0.2138	ангиостатин	-15-26	1
-23-34		4	0.2011	-5-14	0		0.0009	
-12-22		2	0.1369	+5-4	-1		0.0088	
-1-11		0	0.0000	+6+16	-1		0.0335	
0+11		-2	0.0986	+17+26	0		0.0050	
+12+22		-4	0.1918	+27+37	1		0.0217	
+23+33		-6	0.1544	+38+47	7		0.1042	
			$\Sigma$ - 0,9966					$\Sigma$ - 0,1818
Интерферон $\gamma$	-13-20	0	0	Интерферон $\alpha$	-30-41	0	0.0007	
	-6-12	3	0.1878		-18-29	0	0.0013	
	-5+1	1	0.0418		-7-17	-1	0.0078	
	+2+8	-3	0.2665		+5-6	-1	0.0124	
	+9+15	-3	0.1096		+6+16	0	0.0017	
	+15+21	-4	0.1408		+17+28	1	0.0177	
	+22+29	0	0		+29+40	4	0.0416	
			$\Sigma$ - 0,7465					$\Sigma$ - 0,0832
e-NOS	-31-42	2	0.0619	Fc-IgG	-27-37	0	0.0000	
	-19-30	2	0.0767		-18-26	0	0.0002	
	-7-18	0	0.0003		-8-17	0	0.0005	
	+4-6	-2	0.0720		+1-7	0	0.0003	
	+5+16	-5	0.1662		+2+10	0	0.0000	
	+17+27	-11	0.1921		+11+20	0	0.0011	
	+28+39	0	0		+21+30	-1	0.0012	
			$\Sigma$ - 0,5692					$\Sigma$ - 0,0033

Истинность и ложность методов прогнозирования оценивались проспективно на 50 дополнительно обследованных пациентках на основании развития или отсутствия кровотечения в послеродовом периоде.

Установлено, что у 18 родильниц развилось послеродовое кровотечение, из них 14 женщин (84,4%) при подсчете диагностических коэффициентов согласно лабораторных критериев имели сумму  $\pm 10$  баллов и более, а 4 пациентки (22,2%) имели сумму баллов от -10 до +10. У 32 родильниц группы риска не реализовалась данная патология, причем 27 женщин (84,4%) из данной группы имели сумму баллов от -10 до +10, а 5 (15,6%) сумму баллов  $\pm 10$  и более. Таким образом, совпадение прогнозов по обеим группам имело место у 41 родильницы (82,0%).

## Обсуждение

По результатам наших исследований установлено, что динамика изменений уровня регуляторных аутоантител у беременных женщин различна и вследствие этого они обладают неодинаковой прогностической значимостью для реализации акушерских послеродовых кровотечений. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в содержании аутоантител к ДНК, ТгМ-03 и ANCA у пациенток с развившимся впоследствии послеродовым кровотечением.

При сравнении полученных результатов с данными других исследователей следует отметить, что выявленная

нами тенденция к повышению аутоантител к ДНК при акушерских кровотечениях имеет место и при тяжелых формах гестоза по данным Н.А. Черепановой [12, с.11-15]. Возможно, это связано с особенностями патогенеза развития данных осложнений, что требует дальнейшего изучения.

Следует отметить, что полученные нами данные при исследовании аутоантител к ДНК несколько разнятся с данными С.В. Букатиной [14, с.10-12], выявившей преимущественно их снижение (47% против 33% с повышенным уровнем) при массивных кровотечениях. В то же время, в данном исследовании установлено снижение аутоантител к ТгМ-03 у 94% женщин при кровотечениях, причем при массивной кровопотере данные изменения были более выраженными, что согласуется с полученными нами данными. В отличие от данных исследования Букатиной С.Н. [14, с. 10-12], которой не отмечено столь выраженных аутоантител к ANCA, нами установлено снижение уровня аутоантител к данному маркеру у 53,9% женщин основной группы, причем 4,6% женщин имели выраженные отклонения. По всей видимости, это связано с разным контингентом обследованных женщин, так как в вышеуказанном исследовании встречались пациентки с АФС синдромом, которых не было у нас. Кроме того, в качестве основной группы исследователями брались только родильницы с массивной кровопотерей, в то время как в нашем исследовании были обследованы все

пациентки группы риска, имевшие в родах патологическую кровопотерю. В отличие от исследования, проведенного Бу-катиной С.Н. [14, с.10-12], нами были изучены особенности регуляторных аутоантител в зависимости от паритета родов в группах многорожавших и перво- и повторнородящих женщин.

Проведенный нами трансгрессионный анализ подтвердил прогностическую значимость определения средней иммунологической реактивности, отражающей общий уровень активности иммунной системы. Это согласуется с мнением других исследователей [16, с.23-28], которые считают, что определение данного параметра предпочтительнее монопараметрического определения аутоантител, которое может исказить реальную картину и привести к ложным диагностическим заключениям.

## Литература

1. Kudajbergenov T.K., Biktasheva H.M. Analiz materinskoj smertnosti beremennyh, rozhenicirodil'nic (Analysis of maternal mortality of pregnant women, women in labor and postpartum women), Almaty, 2011, pp. 54-121.
2. Togyzbaeva K.T., Bapaeva G.B. Perinatal'nye ishody u mnogorozhavshih zhenshhin (Perinatal outcomes in multiparous women), *Zdorov'e i bolezni*, 2009, No.7(83), pp.96 – 99.
3. Bapaeva G.B., Kulbaeva S.N., Kerimbaeva Z.A. Problemy akusherskih krvotechenij u mnogorozhavshih zhenshhin (Obstetric haemorrhage in multiparous women), *Densaulyk saktaudy damyту zhurnaly*, 2012, No.3(64), pp.100-105.
4. Bapaeva G., An Z., Bacci A., Osnovnye prichiny materinskoj smertnosti v akusherskoj praktike: pervyj opyt i itogi konfidential'nogo audita v Respublike Kazahstan (The basic reasons of maternal mortality in obstetrical practice: the first experience and results of confidential audit in Republic of Kazakhstan), *Entre Nous*, 2011, No.74, pp. 16-17.
5. Kudajbergenov T.K., Biktasheva H.M. Analiz materinskoj smertnosti beremennyh, rozhenicirodil'nic (Analysis of maternal mortality of pregnant women, women in labor and postpartum women), Almaty, 2013, pp. 23-87.
6. Kajupova N.A. Profilaktika akusherskih oslozhenij u beremennyh grupy riska (Prevention of obstetric complications in pregnant women of risk group): avtoref. diss. ... dok. med. nauk, Almaty, 1988. 45 p.
7. Oyelese Y., Scorza W.E., Mastrolia R., Smulian J.C. Postpartum hemorrhage, *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am*, 2007, Vol. 34, No. 3, pp. 421–441.
8. Bazylbekova Z.O. Prognozirovaniye i profilaktika akusherskih krvotechenij v gruppah riska (Prediction and prevention of obstetric haemorrhage in risk group), avtoref. diss. ... dok. med. nauk, Almaty, 2002. 28 p.
9. Bapaeva G.B., Kulbaeva S.N. Prognozirovaniye poslerodovyh krvotechenij u mnogorozhavshih zhenshhin (Prediction of postpartum haemorrhage in multiparous women), *Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya*, 2012. No.4, pp. 12-14.
10. Njuhni M.A. Klinicheskoe znachenie ocenki soderzhaniya estestvennyh autoantitel dlja optimizacii taktiki beremennyh s otjagoshhennym akusherskim anamnezom: (Clinical significance of natural autoantibodies content for optimization of approach to the pregnant women with aggravated obstetrical anamnesis), avtoref. diss. ... kan.med. nauk, Kazan, 2007, 24p.
11. Lee R.M., Brown M.A., Branch D.W. et al. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia, *Obstet. Gynecol*, 2003, No.102(2), pp.294-300.
12. Cherepanova N.A. Klinicheskoe znachenie urovnej reguljatornyh autoantitel dlja ocenki riska razvitiya gestoza (Clinical significance of regulatory autoantibodies for risk evaluation of gestosis), avtoref. diss. ... kan. med. nauk. Kazan, 2008, 24p.
13. Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Fickl H. Antibodies to oxidised low-density lipoproteins and cardiolipin in pre-eclampsia and eclampsia, *J. Obstet. Gynaecol*, 2002, No.22(2), pp. 123-126.
14. Bukatina S.V. Klinicheskoe znachenie izmeneniya urovnja reguljatornyh autoantitel dlja ocenki riska razvitiya krvotechenij v rodah i poslerodovom periode (Clinical value of change of regulatory autoantibodies level for evaluation of haemorrhages risk during childbirth and postpartum period), avtoref. diss. ... kan. med. nauk, Kazan, 2011. 127 p.
15. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus), *Autoimmunity Review*, 2003, No.2 (5), pp.264-271.
16. Poletaev A.B. Molekuljarnaja dispanserizacija (Novye podhody k rannemu vyjavleniju patologicheskix izmenenij v organizme cheloveka) Vvedenie v teoriju i Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej (Molecular-based health survey (New approaches to the early definition of pathologic changes in human body)), Moscow, 2013, 43 p.
17. Gubler E.V., Genkin A.A. Primenenie neparametricheskix kriteriev statistiki v mediko-biologicheskix issledovanijah (The use of nonparametric statistics in biomedical research) Leningrad, Medicina, 1973, pp. 121 - 141.
18. Lakin G.F. Biometrija (Biometry), Moscow, 1990, pp.150-153.
19. Kulbaeva S. Osobennosti izmeneniya urovnja reguljatornyh autoantitel pri akusherskih krvotechenijah v zavisimosti ot parite-ta rodov (Changes in the level of regulatory autoantibodies in obstetric haemorrhage depending on childbirths parity), avtoref. diss. ... na soiskanie uchenoj stepeni doktora filosofii (PhD), Turkestan, 2014, 21 p.

## Выводы

Таким образом, определение уровня регуляторных аутоантител в периферической крови беременных женщин групп риска в третьем триместре беременности имеет высокую прогностическую значимость для акушерских послеродовых кровотечений. При сумме  $\pm 10$  баллов прогностическая значимость составляет 82,0%.

## Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность проф. Исраиловой М. за помощь в проведении иммунологических исследований и к.т.н. Балабекову Б. за помощь в проведении статистического анализа.