

Прогностическое значение определения β_2 -микроглобулина в акушерской практике

Е.В. ЕКИМОВА, М.Л. АЛЕКСЕЕВА, Н.Д. ФАНЧЕНКО, О.А. ПУСТОТИНА, Ю.А. ПАВЛЮТЕНКОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Показано, что у здоровых доношенных детей концентрация β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в амниотической жидкости (АЖ) и пуповинной крови не превышает 3,2 мг/л. При осложненном течении беременности и инфекционно-воспалительных заболеваниях у матери концентрация β_2 -МГ в пуповинной крови новорожденного в 88% случаев бывает повышенной. Повышение уровня β_2 -МГ в АЖ прогнозирует развитие неонатальных осложнений у 71% новорожденных.

Ключевые слова: β_2 -микроглобулин, пуповинная кровь, амниотическая жидкость, патология беременности, состояние новорожденного.

В последние годы в акушерской практике уделяется особое внимание изучению клинической и диагностической значимости определения концентрации β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в моче и сыворотке крови при различных патологических состояниях организма. β_2 -МГ — низкомолекулярный белок, синтезируемый главным образом лимфоцитами и входящий в состав основного комплекса гистосовместимости I класса [15, 16]. При активации иммунокомпетентных клеток он принимает непосредственное участие в развитии иммунных реакций, что сопровождается повышением его содержания в сыворотке крови [19, 20].

При нормальном метаболизме за сутки секретируется около 100—150 мг β_2 -МГ. Период его полураспада в различных средах организма составляет 40—60 мин.

Основным органом выведения β_2 -МГ являются почки. Белок полностью фильтруется через основную мембрану гломерул и реабсорбируется клетками проксимальных канальцев, где при участии лизосом разрушается до аминокислот [16]. Реабсорбционная способность канальцев у взрослых составляет 99,9%, и лишь небольшое количество β_2 -МГ определяется в моче [18]. В случае нарушения функции почечных канальцев количество реабсорбируемого β_2 -МГ снижается, и его уровень в моче повышается. Следует отметить, что снижение реабсорбционной способности на 1—5% может приводить к повышению экскреции β_2 -МГ с мочой в 10—50 раз. Считается, что концентрация β_2 -МГ является наиболее ранним маркером нарушения функции почек [17, 18].

В акушерской практике предпринимались попытки использовать уровень β_2 -МГ в качестве индикатора изменений, происходящих в органах и тканях плода, однако они немногочисленны и разноречивы [1, 10, 14].

Изменение содержания β_2 -МГ в амниотической жидкости (АЖ) связано с функциональным

состоянием почечных канальцев и характеризует степень зрелости и тем самым внутриутробное состояние плода [2, 4]. При физиологическом течении беременности концентрация β_2 -МГ в АЖ постепенно увеличивается и в срок 26 нед составляет 7,2—11,6 мг/л. В дальнейшем, по мере созревания почечной ткани, уровень β_2 -МГ в АЖ снижается и к моменту рождения составляет 2,4—3,5 мг/л [8, 22]. По данным Л.П. Пономаревой [11], средний уровень β_2 -МГ в сыворотке крови у новорожденных составляет $3,2 \pm 0,3$ мг/л. У недоношенных детей он повышен и зависит от степени недоношенности [1, 13, 21].

Доказано, что плодные оболочки и плацента непроницаемы для β_2 -МГ, поэтому в АЖ он имеет только эмбриональное происхождение, в связи с чем определение уровня β_2 -МГ в АЖ может использоваться для ранней диагностики степени повреждения почечной ткани у плода [2, 4, 6].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась оценка информативности использования данных о концентрации β_2 -МГ в пуповинной крови новорожденных и АЖ их матерей в качестве прогностического теста осложнений неонатального периода у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На первом этапе настоящей работы обследованы 180 новорожденных. Из них 28 здоровых детей (контрольная группа) родились у здоровых матерей с неосложненным течением беременности; 55 детей от матерей с различными осложнениями гестационного процесса также родились здоровыми с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов, ранний неонатальный период у них протекал без осложнений. У 45 детей была выявлена внутриутробная инфекция (ВУИ), у 11 — задержка внутриутробного развития (ЗВУР), у 7 детей отмечались постгипоксические осложнения, у 15 — в течение 1-х суток жизни развилась неонатальная желтуха и у 19 детей была выявлена сочетанная патология.

АЖ ниже 3,2 мг/л частота рождения здоровых детей достигала 86%.

Обнаружение высокого уровня β_2 -МГ в АЖ после терапии сопровождалось развитием неонатальных осложнений у 83% новорожденных. В группе без лечения концентрация β_2 -МГ в АЖ в 100% случаев превышала 3,2 мг/л, и все новорожденные имели различные неонатальные осложнения.

Таким образом, определение β_2 -МГ в АЖ позволяет оценить эффективность терапии лекарственными препаратами во время беременности и прогнозировать развитие осложнений у новорожденных детей.

ВЫВОДЫ

1. Значение концентрации β_2 -МГ в АЖ и пуповинной крови, полученных при родоразрешении, равное 3,2 мг/л, можно считать дискриминационным уровнем. Превышение этого значения свидетельствует о возрастании вероятности развития осложнений у новорожденного.

2. Осложненное течение беременности и инфекционно-воспалительные заболевания матери вызывают изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови у плода, о чем свидетельствует повышение концентрации β_2 -МГ в сыворотке крови пуповины в 80–88% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдай Г.Л., Гордиенко И.Ю. Исследование биохимических показателей амниотической жидкости у женщин при нормальном течении беременности в различные сроки гестации. Лаб диагн 2002; 2: 54–58.
2. Деметьев Л.А. Функциональная характеристика почек у здоровых детей и детей, перенесших гипоксию: Дис. ... канд. мед. наук. М 1999.
3. Зайцева Н.С., Долгина Е.Н., Непокучицкая Н.В. и др. Некоторые показатели иммунитета у новорожденных с перинатальной гипоксией. Педиатрия 1994; 4: 20–24.
4. Зеленцова В.Л., Шилко В.И., Медведева С.Ю. Морфологические особенности почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию. Арх патол 2003; 6: 40–44.
5. Краснополянский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В., Шичушин И.О. и др. Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных. Рос вестн акуш-гин 2004; 1: 55–60.
6. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Акуш и гин 2004; 16: 3–7.
7. Кулаков В.И. Инфекции, передаваемые половым путем, — проблема настоящего и будущего. Акуш и гин 2003; 6: 3–6.
8. Лареншиева Р.Д. Клиническое значение исследования экскреции β_2 -МГ с мочой при болезнях почек у детей. Клин вестн 1996; 3: 64–71.
9. Нестерова И.В., Никулин Л.А., Кокова Л.И. Диагностика и коррекция нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Педиатрия 1994; 6: 17–20.
10. Пономарева Л.П. Адаптация и прогноз развития новорожденного у матери с пиелонефритом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1990.
11. Пономарева Л.П., Ларичева И.П., Панкратова Т.С. Становление гломерулярной функции почек у здоровых новорожденных и

Таблица 2. Корреляция уровня β_2 -МГ в АЖ с частотой неонатальных осложнений при проведении комплексной терапии у беременных и при ее отсутствии

| Группа | Частота неонатальных осложнений | |
|---|---------------------------------|-----|
| | абс. | % |
| Комплексная терапия (n=28): | 8 | 29* |
| уровень β_2 -МГ в АЖ <3,2 мг/л (n=22) | 3 | 14 |
| уровень β_2 -МГ в АЖ >3,2 мг/л (n=6) | 5 | 83 |
| Без лечения (n=12): | 12 | 100 |
| уровень β_2 -МГ в АЖ >3,2 мг/л (n=12) | 12 | 100 |

Примечание. *— $p < 0,001$ (при сравнении с группой «без лечения»).

3. Уровень β_2 -МГ в АЖ, полученной при родоразрешении, свидетельствующий о наличии или отсутствии гипоксических изменений почек у плода, может использоваться как прогностический критерий осложненного течения раннего неонатального периода. Значение положительного прогностического показателя составляет 71%.

4. Обнаружение высокой концентрации β_2 -МГ в АЖ после проведения лечебно-профилактических мероприятий у беременной свидетельствует о их неэффективности и высокой вероятности развития осложнений у новорожденного.

- детей, родившихся у матерей с хроническим пиелонефритом. Вопр охраны мат и дет 1988; 6: 31–34.
12. Тютюник В.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода при плацентарной недостаточности инфекционного генеза. Акуш и гин 2004; 5: 13–17.
13. Усачева Е.А., Зубова Л.А., Слюкв Е.В., Хатунцева Л.П. и др. Особенности почечной функции у недоношенных детей. 1-й Конгресс пед. нефр. России. Ст-Петербург 1996; 98.
14. Ben-Haroush A., Bardin R., Erman A. et al. Beta2-microglobulin and hypertensive complications in pregnant women at risk. Clin Nephrol 2002; 58: 6: 411–416.
15. Berggard G., Beam A.G. Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -microglobulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 1968; 243: 1: 4095.
16. Bernier G.M. β_2 -Microglobulin: structure, function and significance. Vox Sang 1980; 38: 6: 323–327.
17. Haddad B., Desvaux D., Livingston J. et al. Failure of serum Beta-2-microglobulin levels as an early marker of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 3: 595–598.
18. Hall P.W., Ricanti E.S. Renal handling of Beta-2-microglobulin in renal disorders; with special reference to hepatorenal syndrome. Nephrol 1981; 27: 2: 62–66.
19. Paczec L., Czarkowska B., Schaefer L. et al. Effect of beta-2-microglobulin on immunoglobulin production. Immunol Cell 1992; 33: 1: 87–91.
20. Revillard J.P., Vincent C. Clinical significance of beta-2-microglobulin determination. Acta Clin Belg 1980; 35 (suppl 10): 14–19.
21. Saudan P.J., Farrell T.J., Brown M.A. beta-2-microglobulin in hypertensive pregnancies. Am J Kidney Dis 1998 Fed; 31(2): 308–312.
22. Zaidman J.L., Waron M., Meyer S., Micle S. Amniotic fluid components and changes due to storage conditions. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992 Jun; 30(1): 43–45.

инфекции. В настоящем исследовании группу высокого инфекционного риска составили 108 (60%) беременных. У 16 из них во время беременности обострилась хроническая инфекция мочевых путей, у 20 — вирусная (герпес, цитомегаловирусная, респираторно-вирусная), у 30 — генитальная инфекция (хламидиоз, кандидоз, бактериальный вагиноз), у 18 отмечалось наличие хронической инфекции мочевых путей без обострения во время беременности и у 24 — сочетанная инфекционная патология.

У 45 (42%) новорожденных от матерей этой группы было выявлено наличие инфекционной патологии (см. табл. 1). Так, у 10 новорожденных диагностирована врожденная пневмония, у 14 — синдром инфекционного токсикоза, у 5 — врожденный конъюнктивит и/или ринит, у 7 — везикулез или токсическая эритема. 9 детей имели сочетанную патологию.

Результаты измерения концентрации β_2 -МГ в пуповинной крови детей с ВУИ, характеризующиеся достоверным ее повышением, свидетельствуют об активации иммунокомпетентных клеток крови плода под влиянием инфекционной патологии матери.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно полагать, что β_2 -МГ является чувствительным маркером состояния новорожденного, поскольку изменение его уровня в сыворотке крови пуповины отражает реакцию иммунокомпетентных клеток крови плода на любые изменения, происходящие в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности и инфекционно-воспалительных заболеваниях матери. Чувствительность теста составляет 88%, специфичность у здоровых детей, родившихся у здоровых матерей — 80%.

Повышение концентрации β_2 -МГ в АЖ свидетельствует о нарушении состояния плода вследствие гипоксических изменений в его органах, в том числе почечной ткани, и является прогнозом осложнений в раннем неонатальном периоде у 71% новорожденных.

Показано, что обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей является фактором риска нарушения функции почек у плода и новорожденного. В настоящем исследовании у 19 беременных было выявлено обострение хронических инфекций мочевых путей. У 17 (90%) из них уровень β_2 -МГ в АЖ был выше 3,2 мг/л, при этом 10 (53%) детей родились с клиническими проявлениями ВУИ. В то же время у 20 женщин, имеющих хронические инфекционные заболевания в анамнезе без обострения во время беременности, родились здоровые дети, и только в 2 пробах АЖ концентрация β_2 -МГ была повышенной.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у новорожденных, внутриутробное развитие которых проходило в условиях осложненной беременности, а также у детей с ВУИ, ЗВУР, неонатальной желтухой, постгипоксическими осложнениями концентрация β_2 -МГ в АЖ и пуповинной крови была достоверно выше таковой у новорожденных контрольной группы.

В то же время известно, что проведение своевременных и адекватных лечебно-профилактических мероприятий во время беременности может улучшить функциональное состояние плода и в ряде случаев обеспечить рождение здорового ребенка [6, 7, 9]. В связи с этим вторым этапом настоящего исследования явилась попытка оценить эффективность использования определения концентрации β_2 -МГ в качестве мониторингового теста при проведении терапевтической коррекции нарушений гестационного процесса.

Одним из препаратов, оказывающих прямое положительное влияние на функциональное состояние мочевых путей, является растительный уросептик — канефрон. Препарат назначался 43 беременным с хронической инфекцией мочевых путей и/или гестозом по 2 драже 3 раза в день в течение 2—3 нед до родоразрешения. В результате в 67% проб АЖ обнаружено значительное снижение концентрации β_2 -МГ в среднем до $1,7 \pm 0,3$ мг/л, что свидетельствовало о выраженном повышении функциональной активности почек у плода на фоне приема канефрона. При этом все дети родились здоровыми.

В тех случаях, когда уровень β_2 -МГ после приема канефрона оставался высоким (3,0—4,2 мг/л), всегда отмечалось наличие осложнений (ВУИ, ЗВУР, постгипоксических изменений) у новорожденного.

Как известно, осложненное течение беременности может приводить к развитию плацентарной недостаточности и нарушению внутриутробного состояния плода. Основу профилактики и терапии данных осложнений составляют мероприятия, направленные на улучшение фетоплацентарного кровообращения, иммуноглобулинотерапия.

В результате проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий у 28 беременных с высоким риском неонатальных осложнений, включающих в себя курсы метаболической и иммуномодулирующей терапии в каждом триместре беременности, своевременное назначение препаратов прогестерона, а также коррекции гемостазиологических показателей и глюкокортикоидной терапии (по показаниям) 71% детей родились здоровыми, с неосложненным ранним неонатальным периодом (табл. 2). Следует особо отметить, что при уровне β_2 -МГ в

Глава VII. АНОМАЛИИ ПОЛОЖЕНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ: ЭТИОЛОГИЯ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

Chapter VII. MALPOSITIONS OF GENITALIA: ETHIOLOGY AND CORRECTION OPTIONS

А.В. Адамян, С.П. Даренков, А.А. Адамян,
Н.В. Орджоникидзе, О.А. Пустотина,
А.В. Козаченко

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГРУБЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ — ВОЗМОЖНОСТЬ ИМЕТЬ РЕБЕНКА

ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Институт урологии РАМН

Москва, Россия

Экстрофия мочевого пузыря является одним из самых тяжелых пороков развития мочевой системы, представляющим собой врожденное отсутствие нижней части передней брюшной стенки, лонного сочленения, передней стенки мочевого пузыря. Частота этой аномалии развития составляет примерно 1:30000 родившихся детей. В связи с возникновением ранних инфекционных осложнений лечение экстрофии мочевого пузыря только оперативное и как правило выполняется в детском возрасте. В последние годы в ведущих клиниках страны осуществляется операция гетеротопического отведения мочи с пластикой промежности и передней брюшной стенки.

Больная С., 31 года, поступила в 2003 г. после обследования в ГУ НЦ АГиП РАМН в Институт хирургии им. А.В. Вишневского с диагнозом: экстрофия мочевого пузыря, деформация наружных половых органов, дефект лонных костей (диастаз 10 см), состояние после наложения уретеро-сигмоанастомоза в возрасте 9 лет и левосторонней уретеролитотомии в возрасте 27 лет, влагалищно-сигмоидальный свищ, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит с частыми обострениями. Были произведены иссечение влагалищно-кишечного свища, мобилизация мочеточников, операция Mainz rouch I — формирование гетеротопического изолированного мочевого пузыря из купола слепой кишки с трансплантацией в него мочеточников, аппендикостомия (использование аппендикса в качестве мочеиспускательного канала), операция McCall, промонтофиксация матки проленовой сеткой, пластика мышц тазового дна и пластика вульвы, пластика передней брюшной стенки с применением проленовой сетки.

В 2005 г. самопроизвольно наступила беременность, в связи с чем пациентка была направлена в ГУ НЦ АГиП РАМН. Диагноз при поступлении: беременность 24 нед, головное предлежание, угроза прерывания беременности, выраженное многоводие, антитела к ХГЧ, хронический пиелонефрит в стадии обострения, мочекаменная болезнь, левосторонний уретерогидронефроз, дерматит беременных, первородящая 33 лет.

Было проведено полное клинико-лабораторное обследование, МРТ брюшной полости для уточнения синтопии органов. Беременная получала антибактериальную, иммуномодулирующую, десенсибилизирующую, спазмолитическую, метаболическую терапию с положительным эффектом. Осуществлялся динамический контроль течения беременности, функционального состояния плода и мочевыделительной системы беременной. С 32 нед беременности появились жалобы на тянущие боли внизу живота, чувство натяжения передней брюшной стенки, болезненность при пальпации в области послеоперационного рубца и местах краевого прикрепления проленовой сетки, опущение шейки матки, затруднение катетеризации мочевого резервуара. Учитывая угрозу травмирования мягких тканей в местах краевого прикрепления проленовой сетки и отсутствие условий для роста беременной матки в сроке беременности 33 нед с участием хирургов Института им. А.В. Вишневского и НИИ урологии РАМН произведены нижнесрединная лапаротомия, корпоральное кесарево сечение, хирургическая стерилизация, катетеризация мочевого резервуара, сшивание проленовой сетки. Родилась живая доношенная девочка без пороков развития массой 2010 г, длиной 44 см с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Послеоперационный период протекал гладко на фоне антибактериальной терапии. Ранний неонатальный период осложнился врожденной пневмонией, по поводу которой проводилась комплексная терапия. На 17-е сутки после родов женщина вместе с ребенком в удовлетворительном состоянии была выписана домой под амбулаторное наблюдение.

Таким образом, хирургическое лечение экстрофии мочевого пузыря в условиях высокоспециализированного лечебного учреждения путем создания гетеротопического мочевого резервуара, пластики передней брюшной стенки и фиксации матки к мысу крестца с использованием современных синтетических материалов обуславливает не только социальную адаптацию