

УДК 618.39-07:577.175.82

ЩЕРБИНА Н.А., ДЕМИДЕНКО Д.И., ДЕМИДЕНКО А.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии № 1

ТОКОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Резюме. Проведено исследование содержания уровня гормона эпифиза мелатонина в плазме крови у 65 женщин с беременностью от 23 до 36 недель. Основную группу составили 39 пациенток с угрозой преждевременных родов. В контрольную вошли 26 беременных с нормально протекающей беременностью. Полученные данные свидетельствуют, что при угрозе преждевременных родов отмечается статистически достоверное снижение уровня мелатонина. В результате проводимого лечения содержание мелатонина увеличивается и достигает уровня, который наблюдался у женщин с нормально протекающей беременностью. Эти данные позволяют сделать вывод, что эпифизу и его основному гормону принадлежит существенная роль в нормальном протекании беременности и развитии угрозы преждевременных родов.

Ключевые слова: мелатонин, угроза преждевременных родов, эпифиз, токолитическая функция.

Невынашивание беременности до настоящего времени остается одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современном акушерстве. Удельный вес этой патологии стабильно высокий, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 15 % от исходов всех беременностей и не имеет в настоящий момент заметной тенденции к снижению. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % ранней неонатальной и 70–75 % детской смертности. Недоношенные дети находятся в группе риска развития осложнений со стороны дыхательной, желудочно-кишечной, иммунной и центральной нервной системы. Около 20 % преждевременных родов (ПР) являются ятрогенными и проводятся по показаниям со стороны матери или плода, включая задержку внутриутробного развития, преэклампсию, предлежание плаценты и неудовлетворительные результаты исследований плода. Полного объяснения причин остальных 80 % ПР пока нет. Описывают четыре основных патофизиологических механизма [1]:

- преждевременная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
- внутриутробная инфекция/воспаление;
- дородовое кровотечение (отслойка плаценты);
- патологическое растяжение матки.

Лечение ПР направлено в основном на торможение сокращений матки, но это не снижает частоту ПР и не улучшает исход для новорожденного [2]. Общеизвестным фактором в последнее время считается, что течение беременности, начало и характер родовой деятельности зависят от функционирования одного из основных осцилляторов

биологического ритма человеческого организма — эпифиза [3–6]. Основным гормоном эпифиза, секреция которого подчинена циркадианному (околосуточному) ритму, является мелатонин (МТ). В свою очередь, ритмичность выработки гормонов гипофиза осуществляется через влияние на него гипоталамических структур, находящихся под влиянием эпифиза [3, 7–9]. Образуется замкнутый круг, и при нормальном функционировании всех его звеньев беременность и роды, как правило, протекают гладко. Можно предположить, что одной из причин преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси является снижение активации эпифиза, что проявляется выраженным уменьшением выработки МТ. Применение в последние годы препаратов МТ с успехом используется в лечении заболеваний крови [10], при вторичных иммунодефицитных состояниях [11], установлен выраженный противоопухолевый эффект [12]. По-видимому, прямое действие МТ усиливается и его способностью синхронизировать суточные ритмы на уровне как иммунной системы, так и иммунонейроэндокринных взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе. Поэтому существенное расширение круга показаний для лечебного применения МТ в акушерстве становится крайне важным, что позволит в дальнейшем получить положительные результаты у женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) и тем самым улучшить перинатальные показатели.

© Щербина Н.А., Демиденко Д.И., Демиденко А.Д., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ритма мелатонинообразующей функции эпифиза путем определения уровня МТ в сыворотке крови при нормально развивающейся беременности во втором и третьем триместре и при УПР. Путем сопоставления полученных данных с клиникой предпринята попытка подойти к решению вопроса о возможной токолитической роли МТ при УПР и целесообразности применения при УПР препаратов, способствующих угнетать или стимулировать продукцию МТ в эпифизе.

Материал и методы

Для выявления возможной взаимосвязи УПР от уровня МТ в сыворотке крови проведено обследование 65 беременных со сроком гестации от 23 до 36 недель. Все пациентки были разбиты на 2 группы. Контрольную группу составили 26 женщин с физиологически протекающей беременностью, основную группу наблюдения — 39 человек с УПР. Наблюдение за беременными начиналось с момента их поступления в стационар в связи с появлением симптомов УПР. Из группы наблюдения исключались женщины при выявлении у них выраженной экстрагенитальной патологии, с указанием на какие-либо нарушения менструальной функции и перенесенные заболевания в анамнезе, которые сами по себе могли бы вызвать нарушение обмена МТ. Средний возраст беременных составил $22,4 \pm 3,6$ года. В обеих группах преобладали первобеременные (69,6 %). В период исследования не применялись препараты, которые могли существенно оказать влияние на выработку МТ эпифизом, — β -адреноблокаторы, антидепрессанты, снотворные средства, транквилизаторы, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты. Характерными клиническими симптомами УПР, которые отмечали 96,7 % пациенток, являлись периодические тянущие боли внизу живота и повышение тонуса матки. При влагалищном исследовании в 62,6 % наблюдений отмечалось укорочение шейки матки до 1,5–2 см. У 23,4 % беременных определялось раскрытие цервикального канала до 2 см. УПР в 76,7 % случаев, кроме данных объективного осмотра, подтверждалась при ультразвуковом исследовании, кардиотокографии и гистерографии. В подавляющем числе наблюдений (92,4 %) каких-либо нарушений состояния внутриутробного плода по данным доплерометрии не выявлено. В 7,6 % случаев отмечено нарушение маточного и плацентарного кровотока I степени.

С целью исключения влияния сезонных ритмов, для достоверности исследования, отобраны случаи, приходящиеся на март-май. Материал сгруппирован по времени между 9 и 14 часами. МТ определялся в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ELISA KIT, Germany. Изучение уровня содержания МТ в плазме крови у беременных с УПР проводилось трижды — в начале лечения, через 7–10 дней при стихании клинических проявлений и накануне

выписки из стационара при полном исчезновении симптомов УПР.

Результаты и обсуждение

Концентрация МТ перед началом лечения составила $27,6 \pm 8,1$ пмоль/л и была статистически достоверно снижена ($P < 0,05$) по сравнению с данными, полученными при нормально развивающейся беременности ($42,4 \pm 7,8$ пмоль/л). По-видимому, снижение функциональной активности эпифиза способствует запуску процесса дезадаптации и дискоординации работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которые, в свою очередь, способствуют развитию клиники УПР. Можно предположить, что в данном случае МТ выступает как модулятор изменений, возникающих при отклонении от нормального течения беременности, влияя на медиаторные и гормональные показатели организма женщины.

В данном исследовании мы не ставили своей целью оценить эффективность тех или иных лекарственных средств при лечении УПР. Все беременные, в зависимости от выраженности симптомов УПР, получали стандартную схему лечения, согласно клиническим протоколам МЗ Украины. На фоне проводимой терапии у пациенток с УПР отмечалось улучшение состояния (уменьшение боли, снижение тонуса, восстановление консистенции матки и длины шейки матки). Параллельно отмечалось достоверное повышение уровня содержания МТ в сыворотке крови ($31,5 \pm 6,4$ пмоль/л) в сравнении с исходными данными, полученными в начале обследования ($P < 0,05$). Накануне выписки, после проведенной сохраняющей терапии и полного исчезновения симптомов УПР, уровень МТ в плазме крови повысился еще больше, составил $39,7 \pm 9,3$ пмоль/л и статистически не отличался ($P > 0,05$) от данных, полученных при нормально развивающейся беременности. В 6 (2,3 %) наблюдениях, несмотря на проводимую терапию, произошли преждевременные роды. При этом уровень содержания МТ в сыворотке крови у этих пациенток накануне родов еще больше снизился и составил $20,6 \pm 3,5$ пмоль/л.

Заключение

Проведенные исследования подтверждают полученные ранее данные, что беременность значительно активизирует деятельность эпифиза, о чем свидетельствует повышение уровня МТ в сыворотке крови при нормально развивающейся беременности. Основываясь на полученных данных о содержании МТ в сыворотке крови беременных с УПР, удалось показать, что клинические проявления УПР закономерно совпадают с изменением функционального состояния эпифиза. В результате проведенных исследований определен средний уровень МТ, характерный для нормально протекающей беременности и при УПР. Выявлена связь степени раскрытия наружного маточного зева с уровнем секреции МТ. Чем больше степень раскрытия, тем меньше уровень МТ. При отсутствии эффекта от ле-

чения и прогрессировании симптомов УПР наблюдалось дальнейшее снижение секреции МТ, что, по-видимому, способствовало развитию родов. Эти данные совпадают с исследованиями [8, 13], авторы которых считают, что резкое снижение уровня МТ перед родами с дальнейшим снижением его содержания в процессе родов способствует высвобождению утеротоников, оказывающих сократительное действие на миометрий, что в той или иной степени отражается на характере родовой деятельности, а следовательно, и на благоприятном исходе родов.

Выводы

1. Проведенные исследования дают все основания полагать, что МТ принадлежит существенная роль в развитии УПР.

2. Выявлена обратная зависимость между уровнем содержания МТ в сыворотке крови при нормально развивающейся беременности и интенсивностью маточных сокращений при УПР.

3. Полученные данные создают предпосылки для разработки дальнейших терапевтических воздействий на сократительную активность матки путем прямого влияния на эпифиз, добываясь усиления или ослабления его функции.

Список литературы

1. Локвуд К.Дж., Кукцински Е. Стратификация рисков и патологические механизмы преждевременных родов // *Педиатрическая и перинатальная эпидемиология*. — 2001. — 15. — С. 78-89.

2. Фиск Н.М., Атун Р. Несостоятельность рынка и бедность новых препаратов в отношении охраны здоровья матери // *Plos. Med.* — 2008. — 5. — С. 22.

3. Агаджанян Н.А., Радыш И.В., Краюшкин С.И. Хроноструктура репродуктивной функции. — М.: Крук, 1998. — 243 с.

4. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. — Харьков, 1979. — 243 с.

5. Демиденко Д.И. Динамика содержания серотонина, экскреции мелатонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в конце беременности, во время нормальных родов и некоторых аномалиях родовой деятельности // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1977. — № 11. — С. 63-67.

6. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Постный В.С. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 144 с.

7. Алякринский Б.С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. — М.: Наука, 1983. — Т. 46. — 248 с.

8. Грищенко В.И., Демиденко Д.И., Коляда Л.Д. Динамика экскреции мелатонина у женщин в конце беременности, во время нормальных родов и в послеродовом периоде // *Акуш. и гин.* — 1976. — № 5. — С. 27-29.

9. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. — СПб.: IDEAN, 2005. — 141 с.

10. Conti A., Consoni S., Hertens E. et al. Melatonin role on immune response // *J. Pineal. Res.* — 2000. — 28(4). — P. 193-202.

11. Abrian C., Kwiakowski F., Chevrier R. et al. Therapeutik potential of melatonin in cancer treatment // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2005. — 53(5). — P. 265-268.

12. Neri B., Leonardis V., Germelli M.T. et al. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia // *Anticancer Res.* — 1998. — 15(2). — P. 1329-1332.

13. Ичмелян А.М. Зависимость развития аномалий родовой деятельности от уровня секреции мелатонина и эстрадиола: Автореф. дис... — Ростов-на-Дону, 2009.

Получено 05.06.14 ■

Щербина Н.А., Демиденко Д.И., Демиденко А.Д.
Харківський національний медичний університет,
кафедра акушерства та гінекології № 1

ТОКОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ЗАГРОЗІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Резюме. Проведено дослідження вмісту рівня гормону епіфіза мелатоніну в плазмі крові у 65 жінок із вагітністю від 23 до 36 тижнів. Основну групу становили 39 пацієнток із загрозою передчасних пологів. У контрольну групу ввійшли 26 вагітних із вагітністю, що нормально протікає. Отримані дані свідчать, що при загрозі передчасних пологів відзначається статистично вірогідне зниження рівня мелатоніну. У результаті проведеного лікування вміст мелатоніну збільшується і досягає рівня, що спостерігався у жінок із вагітністю, що протікає нормально. Ці дані дозволяють зробити висновок, що епіфізу і його основному гормону мелатоніну належить істотна роль у нормальному протіканні вагітності і розвитку загрози передчасних пологів.

Ключові слова: мелатонін, загроза передчасних пологів, епіфіз, токолітична функція.

Scherbina N.A., Demidenko D.I., Demidenko A.D.
Kharkiv National Medical University, Department of Obstetrics
and Gynecology № 1, Kharkiv, Ukraine

TOCOLYTIC ACTIVITY OF MELATONIN IN THREATENED PRETERM LABOR

Summary. A study of the content of pineal hormone melatonin levels in the blood plasma of 65 women with pregnancy from 23 to 36 weeks has been carried out. Study group comprised 39 patients with threatened preterm labor. The controls included 26 pregnant women with normal pregnancy. The findings suggest that in threatened preterm labor there is reported statistically significant reduction in melatonin levels. As a result of the treatment, melatonin increases and reaches a level that was observed in women with normal pregnancy. These data suggest that the epiphysis and its main hormone have a substantial role in the normal development of the pregnancy and threatened preterm labor.

Key words: melatonin, threatened preterm labor, epiphysis, tocolytic function.