

В. Ф. Струк

КОНЦЕНТРАЦІЯ α -ТУМОРНЕКРОТИЧНОГО ФАКТОРА У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ВАГІТНИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ, ІНФІКОВАНИХ ПАРВОВІРУСОМ В19

Івано-Франківський державний медичний університет

Сьогодні 27–28 % дітей народжуються з певними хворобами, тому держава повинна провести низку заходів для запобігання цьому, в тому числі й запроваджуючи сучасні перинатальні технології. Нині науково доведено, що стан здоров'я людини на 2/3 формується безпосередньо під час утробного розвитку, пологів і першого року життя. Саме тому будь-яка держава, що не піклується про охорону материнства та дитинства, — не має майбутнього. З 1 січня 2007 р. ми впроваджуємо у повному обсязі реєстрацію дитячої смертності за критеріями ВООЗ — починаючи з 22 тиж вагітності. Сучасні медичні технології, істотне поліпшення оснащення неонатальної служби дають передчасно народженому шанс вижити. Звичайно, вони дорогі — понад 1,5 тис. доларів на добу, а дитина мусить перебувати на інтенсивному виходжуванні іноді протягом 2 міс [1].

Однією з найбільш поширених причин ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та захворюваності й смертності плода та новонародженого є інфекції перинатального періоду. Одна з них — парвовірусна інфекція. Збудник — парвовірус В19 — ДНК-вмісний вірус, який має тропізм до еритропоїдних клітин-попередників. Близько 40 % вагітних серонегативні, ймовірність зараження при контакті з хворим у середньому становить 50 %. Майже у 60 % вагіт-

них захворювання перебігає безсимптомно, і тільки у решти спостерігається інфекційна еритема, лихоманка, лімфаденопатія, поліартрит, транзиторні апластичні кризи. Вертикальна трансмісія вірусу становить близько 33 %. Парвовірусна інфекція спричинює такі ускладнення вагітності, пологів і перинатального періоду: мимовільні викидні, загроза викидня, викидень, що не відбувся, передчасні пологи, багатоводдя, мертвонародження, хронічна плацентарна недостатність, передлежання плаценти, низьке прикріплення плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентит (гістологічно), народження дитини з малою масою, неімунний набряк плода [1; 4–8].

З моменту відкриття в 1970-х рр. інтерлейкінів і донині виявлено 20 біологічно активних речовин. Різні цитокіни регулюють проліферацію та диференціювання імунокomпeтентних клітин. Серед них необхідно відмітити фактор некрозу пухлини альфа, що відіграє особливу роль у формуванні противірусної імунної відповіді. У 1975 р. Lloyd Old і співробітники продемонстрували, що зараження мишей бактеріями *Bacillus Calmette-Guerin*, яке стимулювало систему судинного ендотелію, при наступній ін'єкції ліпополісахариду призвело до продукції білкового компонента, названого ними фактором некрозу пухлин. Біоло-

гічна активність цього білка була визначена за антипухлинним тестом. Застосування сироватки крові, що містить фактор некрозу пухлини, для лікування мишей з імплантованою Met A саркомою призводило до швидкого геморагічного некрозу пухлини. Крім того, фактор некрозу пухлини виявляв цитотоксичну дію на деякі трансформовані лінії клітин. Очищення білка до гомогенності було досягнуте в 1984 р. На основі даних про амінокислотну послідовність фактора некрозу пухлини людини і кролика, декілька груп клонували кДНК гена фактора некрозу пухлини людини. Фактор некрозу пухлини синтезується як трансмембранний білок, що складається з позаклітинного домену (157 амінокислот) і незвично довгого лідерного пептиду (76 амінокислот), який містить трансмембранний домен і робить фактор некрозу пухлини мембранним білком II типу (N-кінець усередині клітини). Показано, що мембранно-зв'язана форма фактора некрозу пухлини володіє цитотоксичною активністю і зумовлює паракринні ефекти фактора некрозу пухлини в тканинах. Секретований фактор некрозу пухлини утворює тример із загальною молекулярною масою 52 кДа. Кожна субодиниця секретованого фактора некрозу пухлини складається з двох структур типу В-шар, причому зовнішній В-шар збагачений гідрофільними залишками амінокислот, тимчасом як внутрішній є



гідрофобним і містить С-кінцевий сегмент, який розташовується поряд із центральною віссю тримера.

Фактор некрозу пухлини є сильним активатором нейтрофілів, він наділений антивірусною активністю, збільшує проникність судин. Багатофункціональний цитокін із вираженою плейотропністю — TNF- α — бере участь у формуванні захисних реакцій організму, стимулює фагоцитарну і цитотоксичну активність клітин, регулює процеси імунного запалення, сприяє утилізації деструктивного матеріалу, а також регулює апоптоз клітин. У літературі є численні повідомлення, що демонструють зміну продукції TNF- α при вірусних інфекціях. Гіперпродукція TNF- α є одним з основних механізмів активації інфекційного процесу при його переході з латентного стану у фазу клінічних проявів і свідчить про прогресування захворювання. Підвищений рівень TNF- α у плазмі крові виявлений при загостренні хронічної інфекції, що індукується вірусами гепатиту В і С, ВІЛ, простого герпесу, Епштейна — Барра, цитомегалії, грипу, поліомієліту, кліщового енцефаліту та ін. [2; 3].

Враховуючи все вищенаведене, ми вирішили встановити, чи існує взаємозв'язок між концентрацією α -туморнекротичного фактора у сироватці крові й ускладненим перебігом вагітності у жінок із парвовірусною інфекцією.

Мета дослідження — встановити, чи існує взаємозв'язок між концентрацією α -туморнекротичного фактора у сироватці крові й ускладненим перебігом вагітності у жінок із парвовірусною інфекцією. Дослідження носило характер проспективного, рандомізованого.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 90 вагітних із парвовірусною інфекцією, які були поділені на дві групи.

Першу групу (основну) утворили 50 вагітних із ускладненим перебігом вагітності, а другу (контрольну) — 40 вагітних, у яких вагітність перебігала без ускладнень. Середній вік вагітних у 1-й групі був $(24,72 \pm 3,73)$ року, а у 2-й групі — $(24,12 \pm 3,66)$ року. Середня кількість вагітностей на одну жінку у 1-й групі була $3,24 \pm 1,39$, у 2-й — $2,25 \pm 0,98$ та відповідно середня кількість пологів — $1,38 \pm 0,57$ і $1,95 \pm 0,75$.

У 1-й групі відмічені такі ускладнення вагітності та пологів: мимовільні викидні — 7 (14 %), загроза викидня — 30 (60 %), викидень, що не відбувся, — 1 (2 %), передчасні пологи — 6 (12 %), багатоводдя — 4 (8 %), маловоддя — 2 (4 %), мертвородження — 1 (2 %), передчасний розрив навколоплідних оболонок — 11 (22 %), хронічна плацентарна недостатність — 28 (56 %), передлежання плаценти — 5 (10 %), низьке прикріплення плаценти — 12 (24 %), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти — 3 (6 %), плацентит (гістологічно) — 46 (92 %), народження дитини з малою масою — 12 (24 %), неімунний набряк плода — 2 (4 %).

Критерії включення в основну групу: наявність вагітності, парвовірусної інфекції, вік від 17 до 35 років, ускладнений перебіг вагітності та пологів (мимовільні викидні, загроза викидня, викидень, що не відбувся, передчасні пологи, багатоводдя, мертвородження, хронічна плацентарна недостатність, передлежання плаценти, низьке прикріплення плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентит (гістологічно), народження дитини з малою масою, неімунний набряк плода), відсутність антитіл класу М до цитомегаловірусу, герпесвірусу I і II типів, антитіл класу M і G до *Chlamydia trachomatis*, HBsAg.

Критерієм дослідження є концентрація α -туморнекротич-

ного фактора у сироватці крові вагітних, яку визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів « α -ФНО-ИФА-БЕСТ» виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Набір реагентів « α -ФНО-ИФА-БЕСТ» є комплектом, основним реагентом якого є моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини α , сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшета. Діапазон вимірюваних концентрацій 0–250 пг/мл, чутливість аналізу — 2 пг/мл. Набір призначений для кількісного визначення людського α -фактора некрозу пухлини в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах.

Критерії включення в контрольну групу: наявність вагітності, парвовірусної інфекції, вік від 17 до 35 років, неускладнений перебіг вагітності та пологів.

Критерії діагнозу парвовірусної інфекції: клініко-анамнестичні дані та позитивні результати імуноферментного аналізу (позитивний IgM або позитивний IgM і IgG). Визначення IgM і IgG до парвовірусу B19 проводили на імуноферментному аналізаторі “StatFax” за допомогою тестових систем “DRG Instruments GmbH DRG-NOVUM Branch Lab” виробництва Німеччини.

Фактори (параметри зовнішнього середовища, особливості захворювання або хворої) не досліджувалися.

Перевірка гіпотези про взаємозв'язок між концентрацією α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові й ускладненим перебігом вагітності у жінок із парвовірусною інфекцією проводилася за допомогою двовибіркового критерію Уїлкоксона з використанням таблиць Excel [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Нами проведено визначення концентрації α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові 90 вагітних із парвовірусною інфекцією за допомогою імунофер-



**Двовибірковий критерій Уїлкоксона
за результатами дослідження концентрації
 α -фактора некрозу пухлини, пг/мл**

Контрольна група, n=40	Основна група, n=50	Контрольна група, n=40	Основна група, n=50	Контрольна група, n=40	Основна група, n=50
25	26	2,5	18,9	5,9	43,9
7,9	53	3,7	20,7	6,9	23,7
17,5	27,8	3,1	20,7	12,4	21,5
18	21,5	2,3	21	5,9	26
17	21,7	3,9	20,9	18,9	19,9
7,4	21,7	4,4	24,7	26,2	20,6
9,5	20,2	4,2	25,6		23,5
7,4	19,1	2,2	18,2		23,7
8,2	20,4	1,9	17,4		21,5
4,7	18,2	1,8	19,7		26
4,9	17,4	8,7	22,4		21,7
2,7	19,7	4,9	32,7		21,8
9,5	22,4	2,7	21		31,1
2,9	20,6	9,5	23,8		24
3,4	22,6	2,9	34,8		25,8
4,1	21,3	2,2	25		32,6
2,1	19,9	1,9	23,8	NO NORM	NO NORM

ментного аналізу з використанням наборів « α -ФНО-ИФА-БЕСТ» виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) на апараті «StatFax» у I, II і III триместрах вагітності. α -Туморнекротизуючий фактор належить до цитокінів 2-го класу, складається з довгих витягнутих b-ланцюгів. Молекулярна маса 17 кД. Він проявляє вибіркочну цитотоксичність відносно деяких пухлинних клітин; активує гранулоцити, макрофаги, ендотеліальні клітини, гепатоцити (продукція білків гострої фази), остеокласти і хондроцити (резорбція кісткової та хрящової тканини), транскрипцію інших прозапальних цитокінів; стимулює проліферацію і диференціювання нейтрофілів, фібробластів, ендотеліальних клітин (ангіогенез), гемопоетичних клітин, Т- і В-лімфоцитів; підсилює надходження нейтрофілів кісткового мозку в кров; проявляє протипухлинну і протівірусну активність *in vivo* й *in vitro*. Як і інші цитокіни, α -туморнекротизуючий фактор, є важливим низькомолекулярним медіатором міжклітинних взаємодій. Кількісне визначення рівня α -фактора некрозу пухлини має велике значення при оцінці імунного статусу організму.

Одержані дані про концентрацію α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові вагітних і статистичну обробку показників наведено у таблиці.

За допомогою функції NORMSAMP_1 перевірили результати (по кожній групі окремо) на відповідність їх нормальному розподілу. Як бачимо з таблиці, закон розподілу параметрів вибірки відмінний від нормального, що дозволило нам використати двовибірковий медіанний критерій Уїлкоксона. За допомогою таблиць Excel ми обчислили $W_{\text{спост.}}=911$, нижнє ($W_{\text{крит. н.}}=1578$) і верхнє ($W_{\text{крит. в.}}=2062$) критичне значення статистики W , використовуючи функції, призначені для користувача. На основі вищенаведених розрахунків можемо відкинути гіпотезу про

рівність середніх величин вибірок на рівні значущості $Q=0,05$, оскільки $W_{\text{спост.}}=911$ менше $W_{\text{крит. н.}}=1578$. Отже, концентрація α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові у жінок основної групи вірогідно, на рівні значущості $Q=0,05$, відрізняється від жінок контрольної групи.

Таким чином, концентрація α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові у вагітних, інфікованих парвовірусом В19, з ускладненим перебігом вагітності вірогідно відрізняється від її концентрації у вагітних, інфікованих парвовірусом В19, без ускладненого перебігу вагітності. Перспективним, на нашу думку, є встановлення «нормальних» концентрацій α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові у вагітних, інфікованих парвовірусом В19, де ускладнень вагітності не відмічалось, а також встановлення можливої кореляції між концентрацією α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові та титром антитіл до парвовірусу В19.

Висновки

У вагітних, інфікованих парвовірусом В19, з ускладненим перебігом вагітності концентрація α -фактора некрозу пухлини у сироватці крові є вірогідно ($P<0,05$) вищою, ніж у вагітних, де ускладнень вагітності не спостерігалось.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство* / Под ред. проф. В. К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2006. — 640 с.
2. *Механизмы изменения продукции фактора некроза опухолей альфа при персистенции вируса гепатита С* / Ю. В. Миоченко, А. П. Зима, Е. А. Пигузова и др. // *Науки о человеке: Материалы VI Междунар. конгр. молодых ученых и специалистов*, 20-21 мая 2005 г. — Томск, 2005. — С. 24-25.
3. *Фактор некроза опухолей альфа при хронических вирусных гепатитах* / Н. В. Рязанцева, А. П. Зима, Е. А. Пигузова и др. // *Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики: Материалы 6-й Всеросс. науч.-практ. конф.*, 25-26 мая 2005 г. — М., 2005. — С. 297-298.
4. *Струк В. Ф.* Морфофункциональні особливості фетоплацентар-



ного комплексу у жінок з парвовірусною інфекцією // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2006. — С. 647-650.

5. Струк В. Ф. Поширеність парвовірусної інфекції у вагітних // Тези доповідей XI конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Полтава; Київ; Чикаго, 2006. — С. 238.

6. *An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors* / P. Jensen, P. Thorsen, B. Jeune, R. Birger et al. // *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2000. — Vol. 107 (5). — P. 637-643.

7. *Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for Parvovirus B19-induced fetal hydrops*

/ J. Dembinski, F. Haverkamp, H. Maara et al. // *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2002. — Vol. 109 (11). — P. 1232-1234.

8. *Struk V. F. The way of pregnancy in women infectious by parvovirus B19* // *The 19th Congress of Obstetrics and Gynaecology*. — Torino, Italy. — April 5-8, 2006. — P. 125.

УДК 618.5-089.5-031.83:612.112

Р. А. Ткаченко¹, О. И. Осадчая²

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У РОЖЕНИЦ В УСЛОВИЯХ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ

¹Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца, Киев

²НИИ гематологии и трансфузиологии АМН Украины, Киев

Введение

Обезболивание родов — одна из важнейших задач анестезиологов и акушеров-гинекологов. Следует помнить, что это не только мера гуманности, избавляющая беременную от страданий, но и важнейшее лечебное мероприятие, предупреждающее различные нарушения жизненно важных функций у матери и плода, обусловленные болевой реакцией. Обезболивание родов базируется на современных представлениях о физиологии родовой боли, принципе компонентности обезболивания, а также должно рассматриваться как принцип ante- и перинатальной охраны плода [1].

Установлено, что при болевом синдроме развивается состояние гипералгезии. Последняя обусловлена сенситизацией (перевозбуждением) ноцицепторов, а также спинальных и супраспинальных ноцицептивных структур ЦНС. Периферическая сенситизация, прежде всего, связана с накоплением в травмированных тканях медиаторов боли и воспаления (простагландинов, вещества P, кининов, интерлейкинов

— элементов тканевой деструкции) и возбуждением ноцицепторов. В ответ на родовую боль у матери возникают многочисленные реакции, опосредованные разными структурами ЦНС. В реализации последних важную роль играют связи гипоталамуса с гипофизом, в результате чего активизируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [2].

Патофизиологическим проявлением боли есть выброс в кровяное русло катехоламинов, приводящий к состоянию тревоги, возбуждению и спазму артерий [3]. Региональный и генерализованный ангиоспазм уменьшает объемный кровоток, изменяет реологические свойства крови, нарушает микроциркуляцию и приводит к гипоксии плода [4]. Конечным метаболическим эффектом гормональных изменений является увеличение катаболизма, чтобы обеспечить энергией механизмы сохранения гомеостаза. В реакции стресса, необходимой для существования организма, с самого начала заложены элементы декомпенсации, которые в зависимости от их выраженности рано или

поздно приводят к истощению, срыву адаптации, развитию патологических состояний [5].

Таким образом, родовая боль — закономерный компонент родового акта. Вместе с тем, несмотря на ее эволюционно обусловленный характер, она оказывает существенные и неблагоприятные влияния на психоэмоциональную сферу и состояние жизненно важных функций у роженицы, а также может привести к нарушениям родовой деятельности и внутриутробной гипоксии плода. В связи с этим адекватное обезболивание, по мнению большинства авторов, является профилактикой как акушерских осложнений, так и гипоксии плода. Влияние стресс-ответа и избранного метода обезболивания родов на иммунную систему представляет большой практический интерес, особенно у пациенток с акушерской патологией, поскольку именно у этой группы больных велика частота послеродовых осложнений [6]. Однако на сегодняшний день остаются практически неисследованными вопросы влияния различных методов обезболивания на иммунный статус пациентов. Имеются лишь

