

©І. Б. Венцківська, О. С. Загородня, К. О. Венцківський

**ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ***Кафедра акушерства та гінекології № 1 НМУ ім.О.О. Богомольця*

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ. В статті наведено попередні результати вивчення ефективності застосування протизапального препарату діацераїн в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів на тлі інфекційного процесу. Патогенез передчасної пологової діяльності у таких вагітних пов'язаний зі підвищеною концентрацією прозапальних цитокінів, в першу чергу – інтерлейкіну -1. Здатність діацераїну пригнічувати синтез інтерлейкіну-1 дозволяє підвищити термін пролонгування вагітності.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. В статье предоставлены предварительные результаты изучения эффективности использования противовоспалительного препарата Диацераин в комплексном лечении угрозы преждевременных родов на фоне воспалительного процесса. Патогенез преждевременной родовой деятельности у таких беременных тесно связан с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов, в первую очередь – интерлейкина -1. Способность диацераина угнетать синтез интерлейкина -1 позволяет увеличить сроки пролонгирования беременности.

ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PRETERM LABOUR TREATMENT. The primary results of antiinflammatory drug Dicerain use's effect in treatment of preterm labour by inflammatory process are considered in the article. The pathogenesis of preterm uterine contraction in such cases is associated with elevated concentration of pro-inflammatory cytokines, first of all – interleukin-1. The ability of Dicerain to inhibit interleukin-1 synthesis lets to increase the terms of gestatio prolongation.

**Ключеві слова:** інтерлейкін –1, загроза передчасних пологів, протизапальні засоби.

**Ключевые слова:** интрелейкин-1, угрозы преждевременных родов, противовоспалительные средства.

**Key words:** interleukin-1, preterm labour, anti-inflammatory drugs.

**ВСТУП.** Незважаючи на збільшення в геометричній прогресії можливостей виходжування недоношених дітей, саме вони створюють основну частку в структурі ранньої неонатальної смертності та захворюваності. За даними Brocklerhurst (2009), до 84% всіх смертей морфологічно нормальних новонароджених зумовлені саме їх недоношеністю [1]. Важливим завданням сучасної перинатології, крім удосконалення допомоги недоношеним дітям, є запобігання передчасним пологам. Арсенал токолітичних засобів на сьогодні є досить потужним, включає магнію сульфат, в-адреноміметики, блокатори кальцієвих каналів, донатори оксиду азоту, антагоністи рецепторів окситоцину, нестероїдні протизапальні засоби [2]. Водночас жодний із вказаних препаратів не чинить безпосереднього патогенетичного впливу на механізми запуску передчасної пологової діяльності. Дані останніх присвячених цій проблемі досліджень наголошують на гетерогенності передчасної скоротливої діяльності матки (Венцківська І.Б., 2010) [3].

Згідно A.Beverly (2004) [4], близько половині всіх передчасних пологів передуює стан загрози передчасних пологів, коли скорочення матки призводять до структурних, але зворотніх змін шийки матки, не відбувається розриву плодових оболонок та порушення стану плода. На цій стадії можливим та ефективним є проведення токолітичної терапії, спрямованої на пригнічення передчасної скоротливої діяльності матки.

Серед основних причин невиношування вагітності чільне місце посідає запальний процес генітального або екстрагенітального походження. За даними Н.В. Долгушиної (2009), у жінок з хронічними урогенітальними запальними захворюваннями у 6-10 разів частіше тра-

пляються передчасні пологи [5]. Н.А.Удовіка (2011) наголошує на ролі бессимптомної бактеріурії та пієлонефриту вагітних в якості чинника ризику передчасної пологової діяльності, наводячи дані про майже двократне зростання частота передчасних пологів [6].

Метою дослідження стало вивчення ефективності вживання препарату діацераїн до комплексного лікування загрози передчасних пологів на тлі інфекційного процесу.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 62 вагітні (група I), госпіталізованих до Київського міського пологового будинку № 7 протягом 2011 року з діагнозом – загроза передчасних пологів в терміні гестації 28- 34 тижні. До дослідження включено лише вагітних з одноплідною вагітністю, цілим плодовим міхурем та головним передлежанням плода. До груп обстеження включено вагітних, що мали вогнище хронічної інфекції (пієлонефрит, тонзиліт) або перенесену напередодні гостру інфекцію (респіраторну або кишкову). Контрольну (II) групу утворили 53 вагітні із неускладненим перебігом гестаційного процесу в аналогічних термінах.

У всіх вагітних було визначено рівень прозапальних (ІЛ-1 та ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ -4 та ІЛ -10) інтерлейкінів в сироватці методом імуноферментного аналізу. Для ІЛ1 нормальними значеннями лабораторними даними визначено від 10 до 50 пг\мл, для ІЛ4 – 1,0-35 пг\мл, для ІЛ6 – 5,0-50,0 пг\мл, для ІЛ10 – 1,0-45,0пг\мл. Враховуючи великий діапазон референтних значень, обстежених вагітних розподілено за принципом: нормальний, знижений та підвищений рівень відповідного класу ІЛ.

Для вибору тактики лікування вагітних I групи поділено на 2 підгрупи. Підгрупа Ia (32 вагітні) отриму-

вала традиційне лікування – в-міметик гексапреналін внутрішньовенно та блокатор кальцієвих каналів ніфедипін в таблетках. Враховуючи наявність у всіх включених до дослідження вагітних хронічного або гострого запального процесу, до лікування включено антибактеріальний препарат широкого спектру дії із парентеральним шляхом введення. Підгрупа Ів (30 вагітних) крім вказаного лікування отримувала препарат діацерейн в дозі 50 мг в таблетках двічі на добу.

Всі вагітні І, ІІ та ІІІ груп отримували курс профілактики синдрому дихальних розладів плода шляхом внутрішньом'язового введення 6 мг дексаметазону 4 рази з інтервалом 12 годин.

Статистичну оцінку отриманих результатів проводили за допомогою критерію Стьюдента t, за яким за допомогою таблиць визначали показник р. При значенні  $p > 0,05$  відмінності між групами вважали вірогідними.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Згідно сучасних поглядів на патогенез передчасної пологової діяльності, вона є результатом системної запальної реакції організму, що характеризується підвищенням рівня простагландинів та інших біологічно активних речовин. У випадку загрози передчасних пологів на тлі інфекційно-запального процесу, додатковим стимулятором синтезу простагландинів виступають прозапальні інтерлейкіни. При аналізі концентрації інтерлейкінів в плазмі обстежених вагітних отримано наступні результати (таблиця 1)

Цитокіни, як відомо, відіграють важливу роль в процесах кооперації та спеціалізації імунітетних клітин та відповідно, в реалізації адекватної імунної відповіді. На сьогодні уявлення про цитокіни не обмежується лише їх участю у прозапальних та імунних реакціях. Цитокіни розглядають як трансмітери, що беруть участь в об'єднанні та формуванні функціональної єдності основних регуляторних систем організму – імунної, нервової та ендокринної. Особливого значення система цитокінів набуває під час вагітності, оскільки саме завдяки їй відбувається взаємодія тро-

фобласту та децидуальних клітин, що забезпечує толерантність між організмом матері та плода [7].

Інтерлейкіни є підкласом цитокінів, що, в першу чергу здійснюють взаємодію між лейкоцитами. Згідно сучасної номенклатури, ІЛ поділяються на групу прозапальних та протизапальних, залежно від їх ролі в реалізації механзмів запалення. До перших належать ІЛ-1 та ІЛ-6, до других – ІЛ-4 та ІЛ-10.

При обстеженні вагітних встановлено, що співвідношення інтерлейкінів прозапальної та протизапальної спрямованості є різним за умов загрози передчасних пологів та неускладненого перебігу гестації. Так, фізіологічний перебіг вагітності пов'язаний із відносною імуносупресією, що на рівні цитокінів реалізується у переважанні протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Зростання рівня прозапальних інтерлейкінів, до яких належать ІЛ 1 та ІЛ6, зумовлена гострим або хронічним запальним процесом, провокує локальні порушення матково-плацентарного кровообігу та передчасну пологову діяльність. Неможливим є визначення рівня простагландинів безпосередньо, оскільки вони є локальними регуляторними чинниками та їх рівень в системному кровотоці не є стабільним. Тому виявлення високого рівня прозапальних ІЛ, в першу чергу ІЛ-1, дозволяє підтвердити роль простагландинового касаду в патогенезі ЗПП.

Спираючись на результати проведених обстежень, до комплексного лікування підгрупи Ів включено препарат діацерейн. Останній, проходячи в організмі певні стадії метаболізму, перетворюється на реїн – інгібітор синтезу ІЛ -1. Ефективність токолізу оцінювали за тривалістю пролонгування вагітності – від 48 годин до 1 тижня та більше. Результати лікування надано в таблиці 2.

Як видно з таблиці, підгрупи не відрізняються між собою за частотою жінок, у яких пологи настали до 48 годин. Проте в підгрупі Ів вірогідно частіше (66,7%), ніж в підгрупі Іа (34,4%) вдалося пролонгувати вагітність на термін понад 7 діб. Комплексне лікування, яке включало в себе дію на декілька ланок меха-

Таблиця 1. Розподіл обстежених вагітних за рівнем різних класів ІЛ

Рівень ІЛ у сироватці	Група І (n=62)		Група ІV (n=53)	
	абс.	%	абс.	%
	ІЛ - 1			
Нормальний	13	20,9	12	22,6
Підвищений	32	51,6	6	11,3
Знижений	17	27,4	35	66,1
	ІЛ - 6			
Нормальний	19	30,1	10	18,9
Підвищений	29	46,7	9	17,0
Знижений	14	22,6	34	64,1
	ІЛ - 4			
Нормальний	14	21,9	21	39,6
Підвищений	12	19,4	28	52,8
Знижений	36	58,1	4	7,5
	ІЛ - 10			
Нормальний	19	30,7	18	34,0
Підвищений	16	25,8	30	56,6
Знижений	27	43,5	5	9,4

\*примітка  $p < 0,05$  при порівнянні із групою ІІ

Таблиця 2. Ефективність токолітичної терапії в підгрупах I групи

Тривалість пролонгування вагітності	Підгрупа Ia (n=32)		Підгрупа Ib (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
До 48 годин	2	6,2	2	6,7
Від 48 годин до 7 днів	19	59,4	8	26,7
Понад 7 днів	11	34,4	20	66,7

\*примітка  $p < 0,05$  при порівнянні із групою II

нізму розвитку передчасної пологової діяльності, а саме – дію гексапреналіну на аденілатциклазу, блокаду кальцієвих каналів, що разом зменшує скоротливий потенціал міоциту, етіотропну антибактеріальну терапію, яка пригнічувала постійну стимуляцію синтезу запальних медіаторів, було більш ефективним у разі включення до нього інгібітору синтезу ІЛ-1. Отримані результати є попередніми, ґрунтуються на невеликій кількості пацієнток, проте їх можна розглядати як перспективу більш детального вивчення патогенезу передчасних пологів та розробки ефективних методів лікування.

**ВИСНОВКИ.** 1. Вагітних із загрозою передчасних пологів на тлі інфекційного процесу відрізняє від

жінок із неускладненим перебігом гестаційного процесу підвищена концентрація прозапальних цитокінів, в першу чергу – ІЛ 1.

2. Застосування інгібітору синтезу ІЛ-1 діацереїн в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів на тлі інфекційного процесу дозволяє підвищити ефективність терапії, в 66,7% пролонгувати вагітність на 7 та більше днів.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.** Подальше вивчення патогенезу та механізмів запуску передчасної пологової діяльності, дозволить знизити нові фактори впливу на цей процес та значно вплине на перинатальні показники.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. P. Brocklerhurst. Infection and preterm delivery//BMJ. – 2009. – V.318. N7. – p.728-734.
2. Д.К.де Рінзо. Передчасні пологи//Жіночий лікар. – 2006. – №6. – с.5-6.
3. Венцківська І.Б., Біла В.В., Загородня О.С. Вибір патогенетичного лікування загрози передчасних пологів (ретроспективний аналіз)//Актуальні питання акушерства та гінекології. – 2010. – №2. – с.110-112.
4. A.Beverly. Preterm labor: Diagnosis and treatment// American Family Physician. – 2004. – N2. – p.14-34.

5. Долгушина Н.В. Принципы лечения и профилактики плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с хроническими вирусными инфекциями// Акушерство и гинекология. – 2009. - №2. – с.28-33.

6. Н.А.Удовика. Проблемы бессимптомной бактериурии у беременных// Жіночий лікар. – 2011. - №3. –с.15-19.

7. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности//Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - №4. – с.23-25.

Отримано 9.12.11