

©І.Б. Венцківська, О.С. Загородня, І.Є. Миронова

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ ІМУНОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Перинатальний центр м. Києва*

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ ІМУНОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ. В статті наведено результати вивчення анамнезу роділь в першому періоді передчасних пологів в різні терміни та своєчасних пологів з урахуванням ускладнень тромбофілічного та інфекційного характеру. На основі визначення концентрації інтерлейкінів різних класів в сироватці роділь встановлено імунологічні відмінності в походженні передчасної пологової діяльності в різні терміни.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. В статье представлены результаты изучения анамнеза родильниц в первом периоде преждевременных родов в разные сроки гестации и своевременных родов. На основе изучения концентрации интерлейкинов в сыворотке родильниц установлены иммунологические отличия в происхождении преждевременной родовой деятельности в разные сроки.

CLINICAL AND LABORATORIAL SIGNS OF PRETERM LABOUR IMMUNOLOGICAL MECHANISMS. The results of the history study of women in the first period of different terms preterm birth and prompt delivery considering complications of thrombophilic and infectious nature are considered in the article. Basing on the determination of serum interleukin classes concentrations immunological differences in the origin of premature labor activity in different terms are established.

Ключеві слова: передчасні пологи, тромбофілії, інтерлейкіни

Ключевые слова: преждевременные роды, тромбофилии, интерлейкины.

Key words: preterm labour, trombophilia, interluekins.

ВСТУП. Передчасні пологи (ПП) – це пологи із спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності та народженням плода масою більше 500 г у терміні вагітності з 22 до 37 тижнів [1].

Показники частоти ПП коливаються від 5-10% в Російській Федерації [2] до 15-16% в США [3]. В Україні світові критерії живонародженості діють з 1 січня 2007 року, тобто наприкінці 2012 року ми мали можливість проаналізувати 5- річний період дії цих критеріїв. Всупереч очікуванням, не відбулось істотного зростання частоти ПП (за 2006 рік цей показник в Київському міському пологовому будинку №7, що спеціалізувався на веденні ПП склав 5,7 %, 2012 року – в організованому на його базі Перинатальному центрі м.Києва - 9,0%), так само як не відбулось значного збільшення показника перинатальної та ранньої неонатальної смертності. З одного боку, це можна пояснити відносно невисокою часткою вкрай передчасних пологів (пологів до 27 тижнів та 6 тижнів гестації), з іншого – досягненнями в сфері виходжування екстремально недоношених новонароджених. Втім, незважаючи на те, що новонароджені із вкрай малим гестаційним терміном переживають перші 7 діб життя, не складаючи показника ранньої неонатальної смертності, багато із них помирають протягом першого місяця або року життя. Крім того, ті, що досягли 1-річного віку, мають значні проблеми із здоров'ям – від відставання у моторно-психічному розвитку до тяжких розладів нервової системи.

Саме тому, високої актуальності зберігають питання запобігання ПП в різні гестаційні терміни, а особливо – вкрай передчасним пологам. З огляду на сучасні погляди на прогрес передчасної пологової діяльності, яку розглядають як синдром системної запальної

відповіді, інтерес викликає цитокиновий баланс як патогенетичний та, водночас, прогностичний чинник ПП.

Метою дослідження стало вивчення рівня різних класів інтерлейкінів (ІЛ) у вагітних в I періоді ПП в різному терміні гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 150 роділь в латентній фазі I періоду пологів, що отримували медичну допомогу в Перинатальному центрі м.Києва. Вивчено історії пологів та карти амбулаторного спостереження за вагітними, шляхом анкетування вивчено додаткові дані соматичного та гінекологічного анамнезу. Проаналізовано причини та термін переривання вагітності в минулому, гострі та хронічні інфекційні захворювання різної локалізації, ускладнення протягом даної гестації, розвиток пологової діяльності залежно від розриву плодових оболонок.

Всіх включених до дослідження роділь було поділено на 3 групи залежно від гестаційного терміну. I групу утворили 54 вагітні з терміном гестації 24-27 тижнів, II – 57 жінок з терміном вагітності 28-34 тижні та III – 39 роділлі в I періоді своєчасних пологів (контрольна група).

У всіх вагітних вивчено концентрацію ІЛ про- та протизапальної дії в сироватці методом імуноферментного аналізу визначали. Для ІЛ1 нормальними значеннями лабораторними даними визначено від 10 до 50 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.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера та визначення коефіцієнту Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Передчасні пологи згідно сучасних уявлень належать до синдрому втрати плода, тобто їх слід розглядати не як результат банального передчасного скорочення матки, а як наслідок генералізованої спотвореної реакції організму матері на вагітність, кінцевою та вирішальною ланкою якої є перейми. В основі порушення нормальної адаптації організму жінки до вагітності лежать різноманітні стани, серед яких найбільш актуальними на сьогодні вважають інфекційно-запальний процес та тромбофілічні стани (). Якщо із генітальною та екстрагенітальною інфекцією традиційно пов'язують передчасне переривання вагітності, то ролі тромбофілічних станів, в першу чергу – антифосфоліпідного синдрому в патогенезі ПП присвячені публікації лише останніх 10 років. Типовими проявами вроджених та набутих тромбофілій є звичне переривання вагітності в першому триместрі, а в II та III триместрах – гостре вогнищеве або тотальне порушення матково-плацентарного кровообігу, перше із яких є морфологічним субстратом передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, друге – гестозу та плацентарної дисфункції.

При вивченні анамнезу обстежених вагітних встановлено істотні відмінності між групами залежно від терміну гестації. В першу чергу, це стосується кількості вагітності та пологів – в I групі переважали першовагітні (66,7%) та першородиллі (77,8%), в той час як в II групі 39 жінок (68,4%) мали не першу вагітність та 29 (50,1%) – повторні пологи. Попередні вагітності пацієнток II групи (таблиця 1) перервались переважно мимовільно. Із 29 повторнородиль II групи 15 мали в анамнезі ПП.

Крім того, майже половина пацієнток II групи мала соматичні прояви тромбофілічних станів, до яких міжнародними рекомендаціями віднесено пролапс мітрального клапану без гемодинамічних розладів, гіперплазію щитовидної залози, артеріальні або венозні тромбози, сітчасте ліведо тощо.

Типовою анамнестичною ознакою I групи вагітних був неспецифічний вульвовагініт. Якщо відмінності між групами за частотою специфічних захворювань сечостатевої системи були відсутні, то неспецифічний вульвовагініт в минулому або протягом даної вагітності можна вважати незалежним чинником ризику вкрай передчасних пологів. Крім того, відносно низьку частоту неспецифічного вульвовагініту серед пацієнток II групи, що є навіть меншою від такої в III групі, можна пояснити їх обтяженим акушерським анамнезом, більш уважним ставленням до свого здоров'я.

При аналізі характеру початку пологової діяльності встановлено, що у абсолютній більшості вагітних I групи (90,7) переймам передували передчасний розрив плодових оболонок (таблиця 2). В групі II розрив плодових оболонок в межах 12 годин до початку пологової діяльності мав місце менше, ніж у половини вагітних. Таке ускладнення в пологах мала і третина родиль контрольної групи, проте воно не мало таких наслідків, як при недоношеній вагітності.

Істміко-цервікальна недостатність була навпаки більш притаманна II групі родиль, в I групі її було діагностовано лише в 1 випадку.

При аналізі розподілу родиль за рівнем основних класів інтерлейкінів отримано наступні результати – таблиця 3.

Згідно сучасної номенклатури, ІЛ поділяються на групу прозапальних та протизапальних, залежно від їх ролі в реалізації механізмів запалення. До перших належать ІЛ-1 та ІЛ-6, до других – ІЛ-4 та ІЛ-10. В I групі обстежених виявлено чітке домінування родиль із високою концентрацією прозапального ІЛ-1, його зростання виявлено і в контрольній групі обстежених. Давно доведена роль запальних цитокінів в ініціації та підтриманні пологової діяльності [4]. Проте якщо в III групі пологова діяльність є своєчасною

Таблиця 1. Анамнез обстежених вагітних

Ознака	I група (n=54)		II група (n=57)		III група (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мимовільний викидень	4	7,4	13	22,8*	4	10,2
Вагітність, що не розвивається	3	5,6	19	33,3*	2	5,1
Передчасні пологи	1	1,9	15	26,3	3	7,7
Специфічні інфекційні захворювання статевого тракту	15	20,3	17	29,8	13	33,3
Неспецифічний вульвовагініт	45	83,3*	17	29,8	13	33,3
Соматичні прояви тромбофілії	7	13,0	24	42,1	4	10,3

Примітка – * $p < 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 2. Початок пологової діяльності у обстежених пацієнток

Ознака	I група (n=54)		II група (n=57)		III група (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Передчасний розрив плодових оболонок	49	90,7*	23	40,4	12	30,8
Істміко-цервікальна недостатність	4	7,4	10	17,5	-	-
Спонтанний початок пологової діяльності на тлі цілого плодового міхура	1	1,9*	24	42,1*	27	69,2

Примітка – * $p < 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 3. Розподіл обстежених роділь за основними класами ІЛ

Концентрація ІЛ	I група (n=54)		II група (n=57)		III група (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ІЛ-1						
Нормальна	9	16,7	14	24,6	19	48,7
Підвищена	40	74,1*	20	35,1	15	38,4
Знижена	5	9,3	23	40,4*	5	12,8
ІЛ-10						
Нормальна	21	38,9	20	35,1	14	35,9
Підвищена	26	48,1	10	17,5*	18	46,1
Знижена	7	13,0	27	47,4*	7	18,0

Примітка – * $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою.

та фізіологічною, то в I групі вона є наслідком тривалого інфекційного процесу.

Цікавою з точки зору цитокинового балансу виявилась II група обстежених – половина роділь із передчасними пологами, незважаючи на констатовану латентну фазу I періоду пологів мала знижену концентрацію прозапального ІЛ -1 та водночас – так сам знижений вміст протизапального ІЛ-10. Враховуючи роль ІЛ-10 в локальній імуносупресії, експресію його клітинами хоріона, можна припустити, що передчасна пологова діяльність у частини вагітних II групи є зумовленою саме порушеною функцією трофобласта, що підтверджується клінічними даними – високою частотою синдрому втрати плода та соматичних проявів тромбофілічних станів.

ВИСНОВКИ.

1. Передчасна пологова діяльність в термінах до 28 тижнів асоціюється переважно із передчасним розривом плодових оболонок, роділлі в таких термінах часто мають вказівку на неспецифічний запальний процес в органах малого тазу.

2. Роділлі в першому періоді пологів в термінах 28-34 тижнів в значній частині випадків мають в соматичному та репродуктивному анамнезі прояви тромбофілії. В половині випадків початок передчасної пологової діяльності в таких термінах відбувається на тлі цілого плодового міхура та досить часто – у зв'язку із істміко-цервікальною недостатністю.

3. Баланс інтерлейкінів у випадку передчасних пологів в термінах 24-28 тижнів характеризується домінуванням прозапальних класів цитокинів, в термінах 28-34 тижні- в значній частині випадків реєструється зниження концентрації протизапальних, протективних стосовно вагітності цитокинів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Подальше вивчення відмінностей цитокинового балансу та одночасне дослідження концентрації інтерлейкінів в навколоплодових водах та плаценті дозволить отримати більш глибокі знання стосовно патогенезу найбільш непередбачуваного ускладнення вагітності – передчасного розриву плодових оболонок.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Наказ МОЗ України № 624 від 3.11.2008 «Клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи»».
2. Макаров І.О. Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения (клиническая лекция)/ І.О.Макаров//Гинекология. – 2010. – Т.12.№2. – с.13-17.
3. Martin J.M. Preterm births - United States, 2007/ J.M.Martin //MMWR Surveill Summ. 2011 Jan 14;60 Supp 1:78-9.

4. Венцківська І.Б. Ефективність інгібіторів циклооксигенази при загрозі передчасних пологів на тлі інфекційного процесу. /І. Б. Венцківська, В. В. Біла, О. С. Загородня//Таврический медико-биологический вестник. – 2011-Т14. №3., - с.34-36.

5. Іванюта Л.І., Іванюта Л.І. Імунологічна регуляція репродуктивного процесу // Здоровье женщины. – 2006. – №2. – С. 140-144.

Отримано 18.01.13