

**ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В
ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ АНОМАЛИЙ
РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

**А.А.Щедров, Н.Г.Грищенко, М.И.Антонян,
В.В.Лазуренко, О.В.Мерцалова**

Харьковский национальный медицинский университет

Введение

Аномалии родовой деятельности (АРД) заслуживают самого пристального внимания, поскольку такая грозная патология как дистресс плода, маточные кровотечения, родовой травматизм, эмболия околоплодными водами часто развиваются вследствие патологии сократительной функции миометрия [2;5;7]. Профилактика и лечение нарушений сократительной деятельности матки, частота которых в родах достигает 35%, являются одной из наиболее важных проблем современного акушерства, от решения которой зависит снижение перинатальных потерь и материнской заболеваемости и смертности [1;6;9]. В связи с тем, что этиология и патогенез нарушений сократительной деятельности матки в родах до настоящего времени остаются окончательно не выясненными, уточнение причин и поиск эффективных методов предупреждения данного осложнения является актуальным. В настоящее время активно изучается роль эндотелия в развитии повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, изменениях микроциркуляции, тромботических осложнений, что может приводить к возникновению различной акушерской патологии [3;4;8]. В последние годы установлено, что эндотелин-1 (ЭТ-1) может вызывать сокращение гладкой мускулатуры матки, возмущая действие окситоцина на беременную матку [9]. Предполагается, что эндотелиальная дисфункция может обеспечивать потенциальную связь между расстройствами сосудистого тонуса в маточно-плацентарном комплексе и развитием слабости или

дискоординации родовой деятельности. Однако данных о взаимосвязи эндотелиальных факторов и цитокинов у рожениц с развитием АРД в доступной литературе не обнаружено.

Учитывая вышеизложенное, крайне актуально изучение состояния иммунологического статуса, эндотелиального комплекса, их связи с состоянием сосудистого звена и гормональных нарушений у женщин с АРД, а также разработка методов профилактики нарушений сократительной деятельности матки, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской программы Харьковского национального медицинского университета "Сучасні аспекти репродуктивного здоров'я жінки у різні вікові періоди її життя" (№ государственной регистрации 0111U001391).

Целью настоящего исследования явилось снижение риска развития аномалий родовой деятельности путем определения роли цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции в их патогенезе и разработка методов профилактики данной патологии.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами проведено обследование 135 рожениц, из них 95 женщин с АРД (основная группа) и 40 рожениц с физиологическим течением родов (контрольная группа). Роженицы основной клинической группы были разделены на три подгруппы, в зависимости от формы АРД. Первую подгруппу составили 45 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности (ПСРД), вторую подгруппу - 30 рожениц с развившейся вторичной слабостью родовой деятельности (ВСРД) и третью подгруппу - 20 рожениц с дискоординированной родовой деятельностью (ДРД).

В условиях стационара все женщины подвергались полному клиническому обследованию с проведением общепринятых и специальных лабораторных и инструментальных методов исследования. В ходе комплексного обследования наряду с клиническими методами осуществлялось эхографическое, реографическое и кардиотокографическое исследование с использованием ультразвукового аппарата Toshiba-SSH 140A (Япония),

кардиотокографа Fetal Monitor AM66 (Германия). Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) производилась методом триплексного ультразвукового сканирования конвексным датчиком 7,5-12 МГц ультразвуковой системы ALOKA SSD-900 путем измерения диаметра плечевой артерии до и после (через 30, 60, 90, 120 с) 5-минутной окклюзии манжетой сфигмоманометра с давлением, на 50 мм рт ст превышающим систолическое. ЭЗВД рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному.

Определение гормонов в сыворотке крови (окситоцин, пролактин, АКТГ, эстрадиол, прогестерон, кортизол, простагландин-F_{2α}) проводилось радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов реактивов Рио-П 125, РИО-Е₃ 125, РИО - К 125 (Беларусь).

Для изучения иммунологических показателей в сыворотке крови проводились тесты первого и второго порядка, которые характеризуют основные показатели клеточного и гуморального иммунитета и состояние фагоцитарных клеток. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом непрямой поверхностной иммунофлюоресценции. Для исследования гуморального звена иммунитета определяли иммуноглобулины А, М, G, суммарные антитела к тканевому фактору, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов.

Для определения концентрации цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNFα) использовали наборы реагентов "Протеиновый контур" (г.Санкт-Петербург). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного ИФА с помощью двойных антител и применением пероксидазы хрена (КФ 1.11.1.7). Определение ЭТ-1 в плазме крови проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endothelia-1 ELISA SYSTEM (code RPN 228) производства фирмы AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Англия). Определение содержания цГМФ в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО "Биоиммуноген" (Россия).

Клиническое течение родового акта, с учетом каждого периода, фиксировалось в партограмме, которая затем подвергалась тщательному анализу.

Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью программного пакета "Statistica" (StatSoft Inc, США).

Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что при первичной слабости родовой деятельности (первая подгруппа) происходит достоверное уменьшение содержания ЭТ-1 ($3,6 \pm 0,16$ нг/л) и повышение цГМФ ($8,2 \pm 0,53$ нмоль/л) по сравнению с контрольной группой рожениц - $8,2 \pm 0,28$ нг/л и $5,9 \pm 0,17$ нмоль/л соответственно ($P < 0,05$). При вторичной слабости родовой деятельности (вторая подгруппа) показатели эндотелиальной дисфункции существенно не отличаются от контрольной группы рожениц ЭТ-1 ($7,1 \pm 1,23$ нг/л) и цГМФ ($6,0 \pm 0,01$ нмоль/л), в то же время при дискоординации родовой деятельности (третья подгруппа) достоверно увеличиваются ЭТ-1 ($18,1 \pm 0,70$ нг/л) и снижается цГМФ ($18,1 \pm 0,70$ нмоль/л) ($P < 0,05$).

Оценивая показатели цитокинового баланса было выявлено, что при развитии АРД отмечается повышение ИЛ-1 α во всех наблюдаемых подгруппах рожениц, однако, при ДРД наблюдается максимальная его концентрация ($96,0 \pm 7,7$ пкг/мл). Показатели концентрации ИЛ-1 β в периферической крови были достоверно повышены при ВСРД ($78,4 \pm 3,5$ пкг/мл) и ДРД ($101,4 \pm 6,6$ пкг/мл), а в подгруппе рожениц с ПСРД данный показатель был ниже, чем в группе контроля. Аналогичная динамика показателей наблюдается в концентрации ИЛ-8, а ИЛ-6 значительно повышается в первой и второй подгруппах при СРД, а при ДРД мало отличается от контрольной группы рожениц. TNF α , возрастает в крови рожениц при всех видах АРД, особенно при ДРД ($133,2 \pm 13,4$ пкг/мл), достоверно отличаясь от группы контроля ($P < 0,05$). Повышение уровня цитокинов при нарушениях сократительной деятельности матки, по-видимому, можно рассматривать как фактор повреждения эндотелия сосудов. Значительное увеличение содержания ИЛ-1 и TNF α в периферической крови при АРД запускает продукцию белка ИЛ-8 в фетоплацентарной зоне. Повышение концентрации уровня ИЛ-6 в крови рожениц с ДРД можно объяснить избыточной активацией симпатoadреналовой системы и ассоциированной с ней элевацией плазменного цАМФ.

Данные эндотелийзависимой вазодилатации выявили, что средний уровень ЭЗВД в контрольной группе составил 29,5%, что соответствует литературным данным об увеличении ЭЗВД до 18-30% у здоровых рожениц по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [3]. По результатам реакции ЭЗВД у рожениц первой подгруппы наблюдения (ПСРД) ЭЗВД была несколько снижена ($25,2 \pm 1,5\%$) по сравнению с контрольной группой рожениц. У рожениц второй подгруппы (ВСРД) ЭЗВД была значительно снижена ($8,9 \pm 2,4\%$) по сравнению с контролем, но не достигала отрицательных значений. В третьей подгруппе рожениц (ДРД) ЭЗВД характеризовалась парадоксальным вазоспазмом и в пробе с реактивной гиперемией после декомпрессии отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии почти на 14% ($-13,4 \pm 2,8\%$). Полученные результаты показывают, что развитие АРД вероятно, связано с дисфункцией эндотелия, выражающейся в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации или патологической вазоконстрикции.

Оценивая субпопуляционный состав лимфоцитов в обследуемых группах, следует отметить по сравнению с физиологически протекающими родами, наблюдается достоверное уменьшение супрессорно-индуцирующих клеток с маркерами CD8+. Это свидетельствует о том, что при АРД происходит снижение компенсаторных иммунных реакций, обеспечивающих эффективную защиту фетоплацентарного комплекса от иммунной агрессии со стороны матери. При СРД и ДРД снижается число хелперно-индуцирующих клеток CD4+ по сравнению с контрольной группой рожениц, что приводит к снижению соотношения CD4+/CD8+ у рожениц с АРД по сравнению с контрольной группой, демонстрируя, что при ПСРД, ВСРД и ДРД происходит угнетение Т-клеточного звена иммунитета по сравнению со здоровыми роженицами.

При АРД также наблюдается увеличение в пять раз антититлообразования, снижается концентрация IgM до $0,6 \pm 0,1$ мг/мл (ПСРД), $1,1 \pm 0,1$ мг/мл (ВСРД) и $1,2 \pm 0,5$ мг/мл (ДРД) по сравнению с контролем - $2,30 \pm 0,5$ мг/мл ($P < 0,05$) и повышается концентрация аутоантител к тканевому факто-

ру по сравнению с нормальной беременностью ($P < 0,001$). При нарушениях сократительной деятельности матки в пуповинной крови почти в два раза возрастает содержание IgG, по сравнению с контрольной группой. Концентрация IgA в первой и второй подгруппах, по сравнению с контролем, существенно не менялась и сдвиги были недостоверны. Также в родах, осложненных АРД, по сравнению со здоровыми роженицами, в амниотической жидкости выявлено повышение концентрации аутоантител к тканевому фактору приблизительно до 60% и IgG - на 56%. По-видимому, увеличение концентрации в амниотической жидкости IgG, у рожениц с ПСРД, ВСРД и ДРД, происходит за счет антигенной стимуляции матери и повышенного трансплацентарного его перехода к плоду при усилении сократительной деятельности матки и повышении ее тонуса в области плацентарной площадки.

Оценивая гемостаз было выявлено, что при АРД изменения в системе гемостаза более выражены, чем при нормально протекающих родах, о чем свидетельствует резкое снижение уровня антитромбина-III и увеличение концентрации ПДФ. У новорожденных, родившихся от матерей с нарушениями сократительной деятельности матки в родах, по сравнению с детьми от здоровых рожениц, отмечается уменьшение протромбинового времени, тромбинового времени, времени рекальцификации, антитромбина III, пламиногена и фибриногена. Таким образом, при АРД имеют место повышение суммарной активности факторов свертывания крови, снижение активности противосвертывающей, фибринолитической активности крови и резкая активизация прокоагулянтного звена гемостаза, происходят нарушения синтеза гормонов, отвечающих за сократительную деятельность и энергетический потенциал миомерия.

При изучении уровней гормонов следует выделить, что при ПСРД и ВСРД происходит достоверное увеличение показателей прогестерона и пролактина, а так же снижение концентрации этих гормонов при ДРД по сравнению с контролем. Значительно повышается концентрация окситоцина и простагландина F 2α при ДРД, по сравнению с роженицами с нормальной родовой дея-

тельностью. Параметры АКТГ достоверно не менялись и были практически одинаковыми во всех группах наблюдений. Полученные данные подтверждают, что при ПСРД, ВСРД и ДРД происходят нарушения синтеза гормонов, отвечающих за сократительную деятельность и энергетический потенциал миометрия, что приводит к развитию аномалий родовой деятельности.

Также нами было обследовано 59 беременных в сроках 36-39 недель, имеющих факторы риска по развитию АРД, которым применялся разработанный нами комплекс профилактических мер, направленных на предупреждение нарушений сократительной деятельности матки. Группу сравнения составили 20 здоровых беременных, которые не имели факторов риска развития АРД.

Для профилактики развития аномалий родовой деятельности при наличии факторов эндотелиальной дисфункции и при положительной пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии, нами предложен комплекс профилактических мероприятий у беременных группы риска по развитию АРД.

Комплекс мероприятий заключается в назначении беременным с 36-37 недель тивортин 100 мл 1 раз в день в течение 10 дней в/в, с последующим переходом на пероральную форму по 5 мг 3 раза в день 2 недели, эссенциале по 10 - мл в/в 1 раз в день, или в капсулах внутрь по 2 капсулы 3 раза в день (2 недели), фолиевую кислоту по 0,005 г (5 мг) в сутки (2-3 недели) и витамин Е по 100 мг 2 раза в сутки (2-3 недели). При угрозе ДРД, учитывая гиперкальциемию, в предложенный комплекс лечебных мероприятий включают антагонисты кальция с 37 недель беременности по схеме: нифедипин в таблетках по 30 мг/сут (капсулы по 10 мг 3 раза в сутки) в течение 7 дней. При угрозе СРД, при гипокальциемии, назначают кальция глюконат по 2 г 2-3 раза в день per os (5- 7 дней). С целью иммунокоррекции назначался гинферон по 500 тыс Ед в виде ректальных свечей (1 раз в сутки на ночь).

После проведенной профилактической подготовки в группе женщин с повышенными показателями факторов эндотелиальной и цитокиновой дисфункции во время родов основные по-

казатели маточной гемодинамики практически не отличались от группы рожениц с нормальной родовой деятельностью. Длительность родов уменьшилась на $2,8 \pm 0,5$ часа, также снизился процент раннего излития околоплодных вод (в среднем на 35%), патологической кровопотери (на 28%). В группе рожениц, которым во время беременности применялся профилактический комплекс, быстрые роды наблюдались только в 2 случаях (3,4%), стремительных родов ни у одной роженицы не было. После проведения дородовой подготовки, направленной на предупреждение нарушений сократительной деятельности матки, здоровых детей (7-10 баллов) родилось почти в три раза больше, чем в основной группе. Это, по-видимому, связано с нормализацией гормонального, иммунологического статуса, уровня цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции до уровня здоровых рожениц.

Т.о. полученные нами данные позволяют сделать вывод, что у беременных накануне родов, для выяснения группы риска развития АРД, необходимо определять состояние цитокинов, факторов эндотелиальной дисфункции, гормонов, и иммунологических факторов с целью проведения им дородовой подготовки. Степень выраженности дисфункции эндотелия у беременных накануне родов является прогностическим тестом развития возможных АРД.

Выводы

1. Патогенетическими основами развития АРД являются иммунологические нарушения в виде изменения уровня некоторых цитокинов и эндотелинов, приходящих к развитию иммунологической и эндотелиальной дисфункции.

3. Степень тяжести нарушения эндотелиальных механизмов вазорегуляции при АРД возможно прогнозировать путем определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии.

3. У беременных группы риска по развитию АРД с 36 - 37 недель беременности необходимо проводить профилактическую медикаментозную подготовку, которая приводит к нормализации системы гемостаза, иммунных и гормональных нару-

шений, снижению развития осложнений в родах, уменьшению вероятности оперативных вмешательств и риска кровотечений, улучшению состояния плода и новорожденного.

4. Перспективы дальнейших исследований: изучить катамнез новорожденных, которым применялся разработанный нами комплекс профилактики АРД.

Литература

1. Айламазян З.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике / З.К. Айламазян. - Н.Новгород: НГМА, 2007. - 282 с.

2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений родовой деятельности / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2006. - 224 с.

3. Блощинская И.А. Вазорегуляторная функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе / И.А. Блощинская // Журн. акушерства и женских болезней. - 2003. - Т.52, вып.1. - С.197-200.

4. Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: Учебное пособие / под ред. Э.К. Айламазяна, И.Н. Петрищева. - СПб.: Изд. СПбГУ, 2009.- С.18.

5. Караиш Ю.М. Диагностика сократительной деятельности матки в родах / Ю.М.Караиш. - М.: Медицина, 2008. - 224 с.

6. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова. - М.:МЕДпресс, 2000. - С.320.

7. Alvarez H. New classification of anomalies labor activity / H.Alvarez, R.Caldeyro-Barcia // Amer. J. Physiol. - 2004. - Vol. 277, № 2. - P. 848-854.

8. Blann A.D. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? / A.D. Blann, D.A. Tarbener // Brit. J. Haematol. - 2005.- Vol. 90. - P. 1057-1061.

9. The physiological basis of uterine contractility: a shot review / S.Wray, S.Kupittayanant, A.Shmygol [et al.] //Exp. Physiol. - 2001. - Vol. 86, № 2. - P. 239-246.

Резюме

Щедров А.А., Грищенко Н.Г., Антонян М.И., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. *Значение цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции в диагностике и профилактике аномалий родовой деятельности.*

Обследовано 95 беременных рожениц с аномалиями родовой деятельности и 40 клинически здоровых беременных, которые составили контрольную группу. Выявлены изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, цитокиновом статусе, содержании эндотелинов. Предложена комплексная профилактика, которая имеет иммунокорректирующий эффект и способствует предупреждению развития аномалий родовой деятельности.

Ключевые слова: аномалии родовой деятельности, эндотелиальная дисфункция, иммунокоррекция.

Резюме

Щедров А.О., Грищенко М.Г., Антонян М.І., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. *Значення цитокінів та факторів ендотеліальної дисфункції в діагностиці і профілактиці аномалій пологової діяльності.*

Обстежено 95 вагітних з аномаліями пологової діяльності та 30 клінічно здорових вагітних, які склали контрольну групу. Встановлені зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету, цитокиновому статусі, змісті ендотелінів. Запропонована комплексна профілактика, яка має імунокорегуючий ефект, що запобігає розвитку аномалій пологової діяльності.

Ключові слова: аномалії пологової діяльності, ендотеліальна дисфункція, імунокорекція.

Summary

Schedrov A.A., Grischenko N.G., Antonyan M.I., Lazurenko V.V., Mertsalova O.V. *The importance of cytokin and endothelial dysfunction at diagnostic and prophylactic anomaly of labour activity.*

95 pregnant women with anomaly of labour activity were inspected and 30 clinically healthy pregnant women have formed control group. The changes in cellular and humoral immunity links, cytokin's status, a level of endothelin have been established. Prophylactic complex has immunocorrection effect in therapeuty of the anomaly of labour activity.

Key words: anomaly of labour activity, endothelial dysfunction immunocorrection.

Рецензенти: д.мед.н., проф. П.Т.Лещинський
д.мед.н., проф.М.О.Пересадін