

АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Пахаренко Л.В.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ COENZYME COMPOSITUM НА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНОЮ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Івано-Франківська державна медична академія

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ COENZYME COMPOSITUM НА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНОЮ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ПЛОДА. Обстежено 140 вагітних жінок з верифікованим діагнозом ХФПН і ЗРП. Встановлено важливу роль імунного дисбалансу в патогенезі хронічної фетоплацентарної недостатності (ХФПН) і затримки розвитку плода (ЗРП). При даній патології рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α) в сироватці крові вагітних різко зростає порівняно з нормою, а протизапальних (ІЛ-4) – падає. Застосування препарату Coenzyme compositum в комплексному лікуванні ХФПН і ЗРП дозволяє нормалізувати рівень даних цитокінів.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА COENZYME COMPOSITUM НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА. Обследовано 140 беременных женщин с верифицированным диагнозом хроническая фетоплацентарная недостаточность и задержка развития плода. Установлено, что в патогенезе данной патологии определенную роль имеет дисбаланс в иммунной системе: уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) в сыворотке крови беременных женщин резко увеличивается по сравнению с нормой, а противовоспалительных (ИЛ-4) – падает. Применение препарата Coenzyme compositum в комплексном лечении данной патологии нормализует уровень цитокинов.

INFLUENCE OF COENZYME COMPOSITUM ON CYTOKINE STATUS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY AND FETAL GROWTH RETARDATION. We made immune research of 140 pregnant women with chronic fetoplacental insufficiency and fetal growth retardation. It was determined that immune dysbalance plays a certain role in pathogenesis of this pathology: level of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) increases in blood serum of pregnant women in compared with normal ones and anti-inflammatory cytokines (IL-4) – decreases. The use of Coenzyme compositum in the complex treatment of chronic fetoplacental insufficiency and fetal growth retardation makes cytokine level normal.

Ключові слова: вагітність, хронічна фетоплацентарна недостатність, затримка розвитку плода, цитокіни, Coenzyme compositum

Ключевые слова: беременность, хроническая фетоплацентарная недостаточность, задержка развития плода, цитокины, Coenzyme compositum

Key words: pregnancy, chronic fetoplacental insufficiency, fetal growth retardation, cytokines, Coenzyme compositum

ВСТУП. Плацентарна недостатність (ПН) залишається одним з провідних захворювань в структурі причин перинатальної захворюваності і смертності, а її частота не має тенденції до зниження. Вона є найбільш поширеною патологією, яку виявляють у 3-4% вагітних з неускладненим перебігом гестаційного процесу. При різних ускладненнях вагітності її частота коливається від 24 до 46%. За даними деяких авторів перинатальна смертність при ПН становить 60%, а третина новонароджених має різні форми перинатальних захворювань [1,4].

ПН відображає патологічний стан організму матері і може призвести до сповільнення росту та розвитку плода, його внутрішньоутробної гіпотрофії та гіпоксії, що, як правило, супроводжується неповноцінним розвитком центральної нервової системи, зниженням адаптації новонароджених в неонатальному періоді, високою захворюваністю, порушенням фізичного або інтелектуального розвитку.

Основними ланками патогенезу ХФПН вважають порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, метаболізму, синтетичної функції і стану клітин мембран плаценти. Останнім часом з'являються роботи, в яких патогенез розвитку ХФПН пояснюється порушенням імунологічної рівноваги між організмами матері і плода [5,6].

Проте, дані літератури щодо місця і ролі імунологічних порушень в патогенезі ХФПН і ЗРП є неповними, часто суперечливими і свідчать про необхідність подальших досліджень в цьому напрямку.

Зважаючи на недостатню ефективність існуючих на сьогоднішній день схем медикаментозного лікування ХФПН, існує необхідність пошуку більш ефективних методів лікування і профілактики цієї патології в різні терміни вагітності [2,3].

МЕТА вивчити рівень цитокінів (інтерлейкінів 1 β , 4, 6, фактору некрозу пухлин α) в сироватці крові вагітних жінок з ХФПН і ЗРП і оцінити ефективність застосування препарату Coenzyme compositum в комплексному лікуванні вагітних з даною патологією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Проаналізовано результати обстеження і лікування 140 жінок в III триместрі вагітності з верифікованим діагнозом ХФПН і ЗРП. До числа контрольної групи увійшли 75 жінок, (53 з ЗРП I ст. і 22 – з ЗРП II-III ст.), які отримували загальноприйнятту в клініці терапію:

- Препарати, які викликають розширення судин фетоплацентарного комплексу (еуфілін, но-шпа, папаверин);
- Дезагреганти (курантил, трентал);
- Препарати, які нормалізують газообмін, трофіку і транспортну функцію плаценти (глюкоза, есенціале, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза);
- Препарати для покращення метаболічних процесів (рибоксин, токоферол ацетат, оротат калію, хофітол).

Основну групу склали 65 вагітних з ХФПН і ЗРП (з них 44 жінки з ЗРП I ст. і 21 – з ЗРП II-III ст.), яким крім базової терапії, було призначено препарат Coenzyme compositum при ЗРП I ст. в дозі 2,2 мл в/м 1 раз на 3 дні в кількості 5, а при ЗРП II-III ст. – в дозі 2,2 мл в/м через день в кількості 5-10 ін'єкцій. З метою корекції імунологічних змін при ХФПН в комплексі стандартної медикаментозної терапії нами був застосований препарат Coenzyme compositum (фірма Heel, Німеччина), який володіє вазодилатуючою, імуномоделюючою дією, стимулює і регулює діяльність внутрішньоклітинних ферментних систем. Побічних реакцій при застосуванні препарату Coenzyme compositum не спостерігали. З метою порівняння отриманих в контрольній і основній групах результатів були обстежені також 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Рівень інтерлейкінів (ІЛ) 1 β , 4, 6 та фактору некрозу пухлин α (ФПН α) визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "Stat Fax 303 Plus" (США) за допомогою наборів реагентів "ProCon" (ООО "Протеиновый контур", Росія).

Статистичну обробку отриманого у ході дослідження цифрового матеріалу проводили методами варіаційної статистики з визначенням достовірності різниці отриманих результатів методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Після поглибленого вивчення анамнезу, особливостей перебігу вагітності і соматичного статусу достовірної різниці отриманих результатів в межах основної і контрольної груп вагітних з ХФПН і ЗРП не виявлено.

При дослідженні рівня інтерлейкінів встановлено, що у вагітних жінок з ХФПН і ЗРП I ст. вміст прозапальних ци-

токінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α в сироватці крові достовірно підвищувався порівняно з нормою (P<0,05). При прогресуванні ХФПН і наявності ЗРП II-III ст. відбувалось зростання концентрації ІЛ-1 β в 2,1 раза, ІЛ-6 - в 2,6 раза, ФПН α - в 3 рази (Табл. 1). Одночасно рівень сироваткового ІЛ-4 достовірно знижувався і складав при ЗРП II-III ст. 67% нормального показника.

Таблиця 1. Рівні цитокінів в сироватці крові вагітних жінок з ХФПН і ЗРП до і після курсу лікування

Імунологічний показник	Стат. показники	Здорові вагітні n=30	Вагітні жінки з ХФПН і ЗРП I ст.				Вагітні жінки з ХФПН і ЗРП II-III ст.			
			контр. група n=53		основна група n=44		контр. група n=22		основна група n=21	
			До лік-ня	Після лік-ня	До лік-ня	Після лік-ня	До лік-ня	Після лік-ня	До лік-ня	Після лік-ня
ІЛ-1 β пг/мл	M	32,39	48,40	44,51	48,33	36,43	68,53	60,71	67,97	48,49
	$\pm m$	4,31	5,23	4,91	5,16	4,49	10,01	6,93	9,51	4,78
	P ₁		<0,05	<0,05	<0,05	>0,1	<0,002	<0,002	<0,002	<0,05
	P ₂			>0,1		<0,05		>0,1		<0,05
ІЛ-4 пг/мл	M	7,66	6,23	6,45	6,19	8,66	5,19	4,68	5,14	7,86
	$\pm m$	0,44	0,45	0,59	0,43	0,73	0,65	0,32	0,62	0,63
	P ₁		<0,05	<0,05	<0,05	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1
	P ₂			>0,1		<0,05		>0,1		<0,01
ІЛ-6 пг/мл	M	25,92	44,19	42,92	43,96	32,85	65,70	59,36	65,53	42,11
	$\pm m$	2,14	4,51	4,22	4,32	3,75	10,80	5,38	10,97	5,12
	P ₁		<0,05	<0,05	<0,05	<0,1	<0,002	<0,01	<0,002	<0,01
	P ₂			>0,1		<0,05		>0,1		<0,01
ФНП α пг/мл	M	13,31	20,83	16,18	20,58	14,00	39,84	33,71	39,91	22,43
	$\pm m$	0,89	1,94	1,21	1,91	0,93	4,51	4,11	4,57	2,92
	P ₁		<0,05	<0,1	<0,05	>0,1	<0,002	<0,002	<0,002	<0,01
	P ₂			<0,1		<0,05		>0,1		<0,01

Курс стандартної медикаментозної терапії дозволив лише незначно знизити рівень прозапальних цитокінів в сироватці крові вагітних, що, безумовно, є недостатнім в умовах прогресування ХФПН і ЗРП. Про недостатню ефективність загальноприйнятого лікування свідчать також результати дослідження концентрації ІЛ-4 в сироватці крові вагітних з ХФПН і ЗРП I-III ст., яка залишалась при ЗРП I ст. практично на такому ж рівні, як і до лікування, а при ЗРП II-III ст. рівень ІЛ-4 був навіть меншим, ніж до лікування.

Аналіз результатів вивчення інтерлейкінового статусу вагітних жінок з ХФПН і ЗРП I-III ст., які в комплексі медикаментозної терапії отримували препарат Coenzyme compositum, показав високу ефективність і доцільність застосування цього медикаменту з метою нормалізації про- і протизапальних цитокінів при лікуванні вказаної категорії жінок. На відміну від контрольної групи вагітних, рівень прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α в сироватці крові жінок, яким призначали Coenzyme compositum, порівняно із значенням до лікування достовірно знижувався (при ЗРП II-III ст. в 1,4-1,6 рази і при ЗРП I ст. сягав верхньої межі норми). В той же час вміст ІЛ-4 в сироватці крові даної групи вагітних підвищувався, зокрема наприкінці курсу лікування при ЗРП II-III ст. він був в межах норми, а у випадках ЗРП I ст. - перевищував її.

Отримані нами результати свідчать, що у вагітних з ХФПН і ЗРП відбувається порушення балансу рівня цитокінів в сироватці крові, що проявляється у підвищенні рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α) і зниженні рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4).

Відомо, що при фізіологічній вагітності імунна відповідь розвивається переважно гуморальним шляхом та пов'язана з функціональною перевагою Т-хелперів 2 типу, які продукують ІЛ-4, 5, 10. Прозапальні цитокіни, які виробляються Т-хелперами 1 типу (ІЛ-2, ФПН α і ін.) компрометують вагітність за рахунок активації цитотоксичної дії клітинної імунної відповіді. Разом з тим, при фізіологічному перебігу вагітності цитокіни впливають на клітинний і гуморальний імунітет, забезпечуючи

імунну толерантність і нормальний розвиток плода [7,8]. Дисбаланс секреції цитокінів призводить до порушення процесів клітинної проліферації, міграції і інвазії [9].

Доведено, що цитокіни беруть участь в процесах гемостазу. Вони впливають на ендотеліальні клітини судин і, в той же час, продукуються самими ендотеліальними клітинами. До ушкодження ендотелію призводить каскадна імунна реакція антиген-антитіло, яка відбувається з участю прозапальних цитокінів. В результаті цієї реакції посилюється проникність судин, підвищується синтез тромбоксану, агрегація і адгезія тромбоцитів, знижується синтез простагліцину ендотеліальними клітинами. Тромбоксан сприяє звуженню судин, простагліцин викликає їх дилатацію. Таким чином, підвищується згортальна функція крові, виникає вазоспазм судин фетоплацентарного комплексу, що сприяє порушенню мікроциркуляції в плаценті і розвитку ХФПН, яка по мірі прогресування призводить до ЗРП. Тобто, порушення кровотоку в фетоплацентарному комплексі, зокрема мікроциркуляції, можна пов'язати з дисбалансом вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α , а також розладами аутокринної і паракринної регуляції ендотелію судин системи мати-плацента-плід.

ВИСНОВКИ. 1. Одним з основних факторів розвитку ХФПН і ЗРП є зростання прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α) і зменшення рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4); 2. Застосування препарату Coenzyme compositum в комплексному лікуванні вагітних жінок з ХФПН і ЗРП нормалізує рівень про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФПН α , ІЛ-4), що свідчить про перспективу подальшого дослідження в обраному нами напрямку.

1. Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. - 1999. - №6. - С.3-6.

2. Пошук нових патогенетичних підходів до лікування хронічної плацентарної недостаточності / Г.І.Резніченко, Ю.М.Бесарабов, Ю.Г.Резніченко, Н.П.Павлюченко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К. "Фенікс", 2001. - С.546-548.

3. Сучасні аспекти діагностики і лікування гестозу з урахуванням імунного статусу вагітних / О.В. Грищенко, Ханан Арабі, Г.В. Зайченко, А.М. Гольцев, О.І. Шевченко, А.В. Сторчак // Клінічна фармація. - 2000. - №2. - С.27-30.
4. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. - 1997. - №5. - С.40-43.
5. Чепка Ю.Л. Нові етіопатогенетичні аспекти фетоплацентарної недостатності // Український медичний часопис. - 2001. - №6. - С.108-115.
6. Серов В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности // РМЖ. - 2002. - №7. - С.34-37.

7. Expression pattern of cytokines in the different compartments of the fetomaternal unit under various conditions / T. Stallmach, G. Hebisch, H. Joller, P. Kolditz, M. Engelmann // *Reprod. Fert. Dev.* - 1995. - Vol.7, №6. - P.1573-1580.
8. In-situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy / L. Matthiesen, M. Khademi, C. Ekerfelt, G. Berg, S. Sharma, T. Olsson, J. Ernerudh // *J. Reprod. Immunol.* - 2003. - Vol.58, №1. - P.49-59.
9. Kayisli U.A., Mahutte N.G., Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2002. - Vol.47, №4. - P.213-221.

Олійник Н.М., Кузьма Н.О.

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЇ В ВАГІТНИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ. Автори статті дослідили застосування препарату "Кальцій- D_3 -Нікомед" у вагітних з хворобами гепатобіліарної системи для профілактики остеопенії. Нормалізація показників кальцій-фосфорного обміну, кісткового метаболізму і гальмування кісткової резорбції за даними денситометрії після застосування даного препарату свідчить про ефективність його у даній групі пацієнтів.

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ – Авторы статьи исследовали применения препарата "Кальций- D_3 Никомед" у беременных с заболеваниями гепатобилиарной системы для профилактики остеопении. Нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, костного метаболізма и торможение костной резорбции по данным денситометрии после применения даного препарата свидетельствует об его эффективности у данной группы пациентов.

PROPHYLAXIS OF DEVELOPMENT OSTEOPENIA AT THE PREGNANT WOMAN WITH DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM - The authors of clause investigated applications of a drug "Ca- D_3 Nycomed" at the pregnant woman with diseases of the hepatobiliary system for prophylaxis osteopenia. The normalization of indexes calcium and phosphorus markers of an exchange, osteal metabolism and inhibition osteal resorbition the data densitometer after application of a drug testifies to his efficiency at the given group of the patients.

Ключові слова: остеопенія, вагітність, денситометрія, мінеральний обмін, захворювання печінки.

Ключевые слова: остеопения, беременность, денситометрия, минеральный обмен, заболевания печени.

Key words: osteopenia, pregnancy, densitometer, a mineral exchange, diseases of a liver.

ВСТУП Фізіологічна вагітність супроводжується напруженням всіх видів обміну, в тому числі кальцій-фосфорного і обміну вітаміну D . Ці зміни виникають вже з I триместра і наростають по мірі наближення пологів. Функціональна перебудова ендокринної системи під час вагітності призводить до дисфункції кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму [2].

У здорових вагітних достатньо великий резерв компенсаторно-приспосувальних реакцій організму для підтримання кальцій-фосфорного обміну. Організм вагітної жінки зазнає підвищеної потреби у вітамінах, в тому числі і в вітаміні D та кальції, що зумовлене їх посиленою утилізацією плодом, який розвивається.

Відомо, що останнім часом спостерігається тенденція росту захворювань гепатобіліарної системи, особливо серед жінок репродуктивного віку [6].

Недостатність вітаміну D , захворювання гепатобіліарної системи або різкий дефіцит кальцію в їжі можуть ставити до кальцієвого обміну підвищені вимоги, що призводить до негативного кальцієвого балансу.

Порушення функції печінки, що є органом обміну вітаміну D і утворення його активних метаболітів призводить до

зменшення всмоктування Ca^{2+} в кишечнику. Запобігти зниженню вмісту Ca^{2+} в позаклітинній рідині в умовах хронічного негативного кальцієвого балансу здатна посилена резорбція кісток за рахунок прогресуючої остеопенії. Кінцевими проявами цих порушень можуть бути остеопенія і остеопороз [3].

Одним із патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики і лікування визначених порушень є призначення солей кальцію і вітаміну D [7]. Останні дослідження показали ефективність поєднаної терапії солями кальцію і вітаміном D для досягнення кращого ефекту в профілактиці і лікуванні порушень кальцій-фосфорного обміну й остеопенічного синдрому при вагітності [4]. Даний підхід дозволяє потенціювати і антиостеопоротичні властивості, а також знизити частоту і вираженість побічних ефектів [5, 8].

"Кальцій- D_3 Нікомед", що містить в одній таблетці 1250 мг карбонату кальцію (500 мг елементарного кальцію) і 200 МЕ холекальциферолу (вітаміну D_3) відноситься до групи комбінованих препаратів кальцію і вітаміну D .

Застосування даного препарату в дозі 2500 мг карбонату кальцію і 400 МЕ холекальциферолу в добу забезпечує достатнє надходження в організм кальцію і вітаміну D , сприяє попередженню втрат кісткової маси. На фоні його застосування у вагітних зменшуються або ліквідуються симптоми кальцієвої недостатності. Препарат не викликає побічних ефектів, безпечний під час вагітності.

Метою дослідження стало вивчення ефективності використання препарату Кальцій- D_3 Нікомед для профілактики і корекції порушень кальцій-фосфорного обміну, кісткового метаболізму при вагітності на фоні захворювань гепатобіліарної системи за результатами остеоденситометричних і біохімічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження параметрів кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму проводили в 15 вагітних із захворюваннями гепатобіліарної системи у віці від 18 до 40 років в терміні вагітності від 30 до 32 тиж. і через 2 міс після закінчення терапії Кальцій- D_3 Нікомедом. Контрольна група складалася з 20 вагітних із захворюваннями гепатобіліарної системи, що не одержували даний препарат і була аналогічною за віком та терміном вагітності.

При розподілі за нозологіями: хронічний холецистит становив 27,8 %, хронічний холецистохолангіт – 38,9 %, дискинезія жовчовивідних шляхів – 44,4 %, хронічний калькульозний холецистит у стадії ремісії – 11,1 %, реактивний гепатит – 5,56 %, вірусний гепатит, жовтянична форма – 5,56 %.

Усім вагітним проводили загальноприйняті клініко-лабораторні обстеження. До початку обстеження усі жінки знаходилися на звичайному режимі харчування без додаван-