

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ ПЕРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ В РАЗНЫЕ ГЕСТАЦИОННЫЕ СРОКИ

Венцковская Ирина Борисовна

*д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина*

Загородняя Александра Сергеевна

*канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина*

Слободяник Олег Янович

*канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина*

E-mail: gyner2007@gmail.com

IMMUNOLOGICAL DIFFERENCES OF PRETERM LABOUR ACCORDING TO GESTATIONAL TERM

Venckovskaya Irina Borisovna

*dm, professor of department of obstetrics and gynecology № 1, National Medical
University by name of A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine*

Zagorodnyya Alexandra Sergeevna

*d.ph, assistant of department of obstetrics and gynecology № 1, National Medical
University by name of A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine*

Slobodyanik Oleg Yanovich

*d.ph, assistant of department of obstetrics and gynecology № 1, National Medical
University by name of A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine*

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты исследования, посвященного особенностям цитокинового баланса при преждевременных родах в разные сроки гестации. Концентрацию интерлейкинов про- и противовоспалительной направленности в сыворотке и амниотической жидкости определяли методом иммуноферментного анализа. Обнаружены отличия в концентрации интерлейкинов в сыворотке и околоплодных водах в зависимости от гестационного срока. Указанные результаты позволяют говорить о локализованности в хорионе воспалительного процесса при преждевременных родах до 27 недель гестации.

ABSTRACT

The article presents the results of the characteristics of the cytokine balance study by preterm labor in different gestation terms. Interleukins concentration of pro-

and anti-inflammatory focus in serum and amniotic fluid was determined by ELISA. Differences in serum concentration of interleukins and amniotic fluid according to the gestational period are detected. These results suggest the localization of the inflammatory process in the chorion by preterm labour up to 27 weeks of gestation.

Ключевые слова: преждевременные роды, интерлейкины.

Keywords: preterm labour, interleukins.

Проблема преждевременных родов (ПР) остается важной частью помощи роженицам и новорожденным во всех странах мира, как в высоко развитых, так и в развивающихся. Частота ПР сохраняется в пределах 8—12 % [3, с. 16], отличаясь незначительно в зависимости от принятого в государстве срока определения живорожденности — с 22 или с 28 гестационных недель. Безусловной является ведущая роль недоношенности в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [5, с. 248].

Особое место среди случаев спонтанного прерывания беременности занимают преждевременные роды в гестационном сроке 22—27 недель. Если достижения неонатологии позволяют успешно адаптировать к внеутробной жизни детей со сроком гестации более 28 недель, то рождение экстремально недоношенного новорожденного является трагедией для семьи и для общества, поэтому научные усилия специалистов всего мира направлены на поиск возможностей прогнозирования и профилактики ПР в такие сроки.

Среди признанных механизмов преждевременной родовой деятельности особое место занимает синдром системного воспалительного ответа. Для нормального развития беременности необходимым условием является такое состояние иммунной системы, при котором доминируют факторы противовоспалительного ответа, в частности — соответствующие классы интерлейкинов (ИЛ) [2, с. 204]. Активация провоспалительных классов цитокинов рано или поздно ведет к повышенному синтезу простагландинов, которые являются универсальными стимуляторами сократительной активности

матки. Именно этим объясняют преждевременную родовую деятельность на фоне инфекционно-воспалительного процесса экстрагенитальной локализации.

Цель исследования — определить концентрацию про- и противовоспалительных классов ИЛ в сыворотке и околоплодных водах рожениц с разным сроком гестации.

Материалы и методы исследования

Обследованы 111 родильниц в I периоде ПР, из которых 57 имели срок беременности 22—27 недель (I группа), 54 — 28—36 недель (II группа), а также 39 рожениц в I периоде своевременных родов.

Проанализированы особенности акушерского анамнеза, а также течение данной беременности.

У всех включенных в исследование женщин набрано 5 мл венозной крови для получения сыворотки, а также 2 мл околоплодных вод, которые отбирали сразу после спонтанного разрыва плодных оболочек или амниотомии. В группы не включены женщины, у которых разрыв плодного пузыря произошел до госпитализации в перинатальный центр. В полученных средах методом иммуноферментного анализа определена концентрация ИЛ 1 и ИЛ10. Для ИЛ1 нормальными значениями согласно данным лаборатории считали 10—50 пг\мл, для ИЛ10 — 1,0—45,0 пг\мл. Учитывая большой диапазон референтных значений определяемых показателей, обследованные роженицы были распределены по принципу — нормальная, повышенная, пониженная концентрация.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием критерия углового превращения Фишера и определением коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

Роль инфекционно-воспалительного процесса в инициации преждевременной родовой деятельности уже давно не вызывает сомнений, то о патогенетическом значении тромбофилии в активации провоспалительного звена иммунитета пишут лишь последние 10 лет. В то же время, установлены

существенные различия между группами по наличию признаков тромбофилических состояний в зависимости от срока гестации. В первую очередь, это касается количества беременностей и родов — в первой группе преобладали первобеременные (66,7 %) и первородящие (77,8 %), в то время как во II группе 39 женщин (68,4 %) имели не первую беременность и 29 (50,1 %) — повторные роды. Предыдущие беременности пациенток II группы (таблица 1) прервались преимущественно самопроизвольно. Из 29 повторнородящих II группы 15 имели в анамнезе ПР. Кроме того, почти половина пациенток II группы имела соматические проявления тромбофилических состояний, к которым международными рекомендациям отнесены пролапс митрального клапана без гемодинамических расстройств, гиперплазия щитовидной железы, артериальные или венозные тромбозы, сетчатое ливедо и т. п.

Таблица 1.

Анамнез обследованных родильниц

Ознака	I группа (n=54)		II группа (n=57)		III группа (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	4	7,4	13	22,8*	4	10,2
Замершая беременность	3	5,6	19	33,3*	2	5,1
Преждевременные роды	1	1,9	15	26,3*	3	7,7
Специфические заболевания половых путей	15	20,3	17	29,8	13	33,3
Неспецифический вульвовагинит	45	83,3*	17	29,8	13	33,3
Соматические проявления тромбофилии	7	13,0	24	42,1*	4	10,3

*Примечание * $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой III*

I группу от остальных обследованных отличала очень высокая частота неспецифического вульвовагинита (более 83 %), внимание на себя обращает то, что во II группе это осложнение встречалось даже реже, чем в контрольной группе своевременных родов. Возможным объяснением является то, что пациентки II группы, имея преимущественно отягощенный акушерский

анамнез, более сознательно относились к своему здоровью как при планировании беременности, так и во время нее.

Таблица 2

Распределение беременных по концентрации ИЛ в сыворотке и амниотической жидкости

Концентрация ИЛ	I группа (n=54)		II группа (n=57)		III группа (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ИЛ 1 сыворотка						
Нормальная	40	74,1*	7	12,3	5	12,8
Повышенная	9	16,7	32	56,1	15	38,4
Сниженная	5	9,3*	18	31,6	19	48,7
ИЛ 1 околоплодные воды						
Нормальная	5	9,3	6	10,5	7	18,0
Повышенная	42	77,8*	41	71,9*	7	18,0
Сниженная	7	13,0*	10	17,5*	25	64,0
ИЛ-10 сыворотка						
Нормальная	21	38,9	20	35,1	14	35,9
Повышенная	26	48,1	10	17,5*	18	46,1
Сниженная	7	13,0	27	47,4*	7	18,0
ИЛ 10 околоплодные воды						
Нормальная	29	53,7	11	19,3	15	38,5
Повышенная	13	24,1	7	12,3*	20	51,3
Сниженная	12	22,2	39	68,4*	4	10,3

*Примечание * $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой III*

Согласно современной номенклатуре, цитокины принято делить на провоспалительные и прротивовоспалительные. К первым, среди прочих, принадлежит ИЛ1, который считают центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций. Его транскрипцию стимулируют липосахариды клеточной стенки, компоненты комплемента, другие цитокины, активация локального тромбообразования. На ранних сроках беременности высокая концентрация ИЛ1 необходима для успешного процесса имплантации, но после его завершения в физиологических условиях отмечается снижение концентрации этого фактора. Как видно из таблицы 2, родильницам из II группы свойственно повышение этого фактора как в сыворотке, так и в околоплодных водах, что свидетельствует о воспалительном процессе в

хорионе. Р. Crigsby (2010) подчеркивала роль повышенной сывороточной концентрации ИЛ1 в качестве прогностического фактора ПР. Роль ИЛ1 в инициации преждевременной родовой деятельности заключается в стимуляции второй, цитокинозависимой, фракции простагландинсинтетазы, что сопровождается повышенным образованием простагландинов [6, с. 1039].

Однако I группа отличается нормальным или сниженным содержанием цитокина в сыворотке с одновременным повышенным — в околоплодных водах. Такой цитокиновый дисбаланс, свойственный лишь амниотической жидкости, может говорить о локализованности воспалительного процесса при очень преждевременных родах (*very preterm labour*). Это уменьшает возможности прогнозирования преждевременных родов в сроки до 28 недель, и без того незначительные ввиду неотягощенного анамнеза.

Что касается противовоспалительных фракций цитокинов, из которых в данном исследовании определялся ИЛ10, то I группа характеризуется нормальными или повышенными значениями этого показателя, как в околоплодных водах, так и в сыворотке, что свойственно физиологическому течению беременности и родов. Группа II отличалась от остальных групп значительной частью женщин со сниженным содержанием ИЛ 10 в обеих средах. Учитывая то, что основным местом образования ИЛ10 является хорион, а также его протекторное относительно беременности действие [1, с. 79], снижение концентрации этого фактора может свидетельствовать о нарушенной регуляторной функции плаценты, в том числе, и вследствие локального тромбообразования. Наличие локальных тромбов в последах от преждевременных родов подтверждено исследованиями L. Regan (2002).

Выводы:

1. 1.Преждевременные роды в сроке до 27 недель отличаются неотягощенным акушерским анамнезом, в то время как родильницы с преждевременными родами в сроках 28—36 недель в большинстве случаев указывают на те или иные проявления синдрома потери плода в прошлом.

2. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов у рожениц в I периоде преждевременных родов в сроке до 27 недель наблюдается только в околоплодных водах, в сроках 28—36 недель — и в сыворотке, и в околоплодных водах.

Список литературы:

1. Айламазян Э.К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности/Э.К. Айламазян, О.В. Павлов, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 9—11.
2. Сидельникова В.М. Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. ГОЭТАР-Медиа, 2006. — 448 с.
3. Bittar R.E. Risk predictors for preterm birth/R.E. Bittar, M. Zugaib// Rev Bras Ginecol Obstet. — 2009. — Vol. 31, — № 4. — P. 203-9.
4. Grigsby P. Choriodecidual inflammation: a harbinger of preterm labor syndrome/ P. Grigsby, M. Novy, K. Waldorf//Reproductive Sciences. — 2010. — Vol. 17 — № 1. — p. 85—94.
5. Greig P. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes/ P. Greig, J. Ernest, L. Teot, M. Erikson, R. Talley// American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1993. — № 169(4). — P. 1035—1044.
6. Martin J.M. Preterm births — United States, 2007/ J.M. Martin //MMWR Surveill Summ. 2011 Jan 14;60 Supp 1:78-9.
7. Regan L. Thrombophilia and pregnancy loss/ L. Regan, R. Rai //Journal of reproductive immunology. — 2002. — Vol. 55.I.1 — P. 163—180.