

УДК 618.396-0.54.1-55.26-06

СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ж.С. АМИРОВА*

Изучение влияния цитокинов на течение и исход беременности в настоящее время является предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире. Система цитокинов при всем своем многообразии представляет собой единую и целостную сеть, нарушения в которой могут вести к срыву саморегуляции, изменению направленности иммунного ответа, что приобретает особую значимость на всех этапах развития наполовину чужеродного плода [5, 8]. Нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, а в последующем – и в плаценте, в регуляции которых принимают непосредственное участие компоненты цитокиновой системы [7]. Эндометрий является чувствительным к воздействию адгезивных свойств трофобласта в узкий промежуток времени, названный в литературе «имплантационным окном», когда должны в полной мере проявиться адгезивные способности клеток эндометрия и трофэктодермы наряду с благоприятным локальным фоном со стороны иммунной системы матери [2, 8]. Локальная иммуносупрессия обеспечивается во многом гормональными механизмами, к которым относятся: ограничение активности естественных киллеров [2, 6–7], макрофагов, нейтрофилов, активация Т-супрессоров под действием прогестерона, IL-4, IL-10 [6]. Компоненты цитокиновой системы принимают участие в подготовке эндометрия к имплантации в качестве ауто- и паракринных медиаторов передачи импульсов стероидных гормонов, осуществляя этот эффект путем экспрессии стероидных рецепторов [1, 3].

В опытах на экспериментальных животных была выявлена взаимосвязь высоких концентраций противовоспалительных цитокинов в децидуальной ткани с прерыванием беременности [8]. Было показано, что ультразвуковой стресс, вызывающий выкидыши в восприимчивых линиях мышей повышает уровни IL-1, IL-2, фактора некроза опухоли (TNF-α) в децидуальной ткани животных. Преобладание в децидуальной ткани IL-4, IL-5, IL-10 ряд авторов ассоциирует с нормальным течением беременности у опытных животных [1, 9]. Доказано, что IL-6, продуцируемый клетками трофобласта аутокринным путем, оказывает стимулирующее влияние на выработку хронического гонадотропина [6]. Состояние цитокинов в периферической крови у женщин с невынашиванием беременности мало изучено. Нет работ, посвященных анализу цитокинового спектра при рецидивирующей и персистирующей угрозе прерывания беременности.

Цель работы – анализ роли цитокинов в патогенезе рецидивирования и персистенции угрозы прерывания беременности.

Материал и методы исследования. Нами было обследовано 110 женщин с рецидивирующей и персистирующей угрозой прерывания настоящей беременности. Все женщины относились к возрастной группе 21–35 лет. Экспертный анализ медицинской документации проводили с помощью унифицированной карты, в которую были включены данные анамнеза, акушерский и соматический статус. Критериями отбора в группу обследования явились: наличие повторного эпизода угрозы прерывания (рецидива) настоящей беременности после периода ремиссии; явления персистирующей угрозы прерывания настоящей беременности без периодов ремиссии на фоне проводимой сохраняющей терапии. Данная беременность у всех пациенток наступила без стимуляции овуляции, которая может повышать уровень противовоспалительных цитокинов [1, 3]. Исследование системы цитокинов включало: определение уровней цитокинов в сыворотке крови: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10, IL-2.

Иммунологические исследования проводили отбором крови из вены в стерильную пробирку в объеме 10 мл с 20 мкл гепарина, после центрифугирования в течение 3 минут сыворотку помещали в микропробирки пипеткой и хранили при 20–25°C. Определение уровней интерлейкинов в сыворотках крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием мышиных моноклональных антител, специфичных к исследуе-

мым интерлейкинам. Результаты оценивались по калибровочным кривым, построенным по соотношению между оптической плотностью раствора с известной концентрацией исследуемых интерлейкинов, служащих в качестве стандарта. Результаты подвергались статобработке с использованием программы «Биостат».

Результаты исследования. Анализ анамнестических данных показал, что у 24 обследованных женщин (21,8%) имело место нарушение менструального цикла и позднее наступление менархе – в 11 случаях (11%). При изучении структуры гинекологической патологии у обследованных женщин обращало на себя внимание разнообразие воспалительных заболеваний полового тракта: вагиниты (41,2%), хронические метроррагии, метроэндометрииты и сальпингоофориты (22,3%) и 21,5% соответственно. В зависимости от числа беременностей обследованные женщины распределились следующим образом (табл.).

Таблица

Распределение беременных по паритету родов

Распределение по паритету	Беременные с рецидивирующей угрозой прерывания n=70	Беременные с персистирующей угрозой прерывания n=40
Первобеременные	27(%)	16(%)
Повторнобеременные	34(%)	17(%)
МногOROжавшие	9(%)	7(%)

Представленные данные свидетельствуют о том, что большинство наблюдений составляют повторнобеременные женщины. У 12,3% обследованных в анамнезе был 1 самопроизвольный выкидыш, в 4,8% случаев имела место неразвивающаяся беременность. Клиническая характеристика беременных показала, что наиболее часто первичный эпизод угрозы прерывания беременности возникал в сроки 9±0,4 недели. Рецидив угрозы прерывания у 17 пациенток (15,5%) отмечен в 18±0,5 недель после периода ремиссии длительностью 9±0,2 недели. В 7 случаях из них (6,4%) рецидив возник после прекращения приема дюфастона.

В группе беременных с персистирующей угрозой прерывания беременности первичный эпизод угрозы отмечен уже в сроки 6,2±0,3 недели. Несмотря на проводимую сохраняющую терапию, симптомы угрозы прерывания сохранялись до 28±0,3 недель беременности у 19 пациенток (17,3%), до 12±0,3 недель у 21 пациентки, до 24±0,4 недели – у 9 обследованных (8,2%). Сывороточные уровни цитокинов определяли во II–III триместрах беременности в сроках 18–22, 28–34 недели. Результаты измерения уровней TNF-α в сыворотке крови показали повышение его уровня у 70% обследованных беременных с персистенцией угрозы прерывания беременности (53,2±0,7 pg/ml) при нормативных показателях 8,7±0,7 pg/ml во II–III триместре беременности.

Уровни IL-1 были достоверно выше при угрозе прерывания беременности по сравнению с нормативными значениями. У беременных с рецидивом угрозы прерывания беременности содержание IL-1 составило в среднем 41,6±52,3 pg/ml, при персистенции симптомов угрозы прерывания – 43,9±51,2 pg/ml, при нормативных значениях – 9,8±14,5pg/ml. Повышение продукции IL-1 при угрозе прерывания беременности свидетельствует о стимуляции активности макрофагов. Физиологическое же течение беременности характеризуется угнетением макрофагальной активности с целью обеспечения выживания аллогенного плода.

Показатели уровня экспрессии рецепторов IL-2 у женщин с угрозой прерывания были достоверно выше, чем у здоровых беременных. Рост уровня IL-2 говорит о том, что лимфоциты находятся в активизированном состоянии и способствуют усилению иммунного ответа. В группе женщин с персистирующей угрозой прерывания уровень IL-2 составил 82,2±0,12 pg/ml, при рецидивирующей угрозе – 80,4±0,13 pg/ml. Наиболее чувствительным тестом во II триместре оказался IL-6. У беременных с персистенцией угрозы ср. уровень IL-6 составил 51,2±1,2 pg/ml, при рецидиве – 49,7±1,3 pg/ml (N – 9,3±0,2 pg/ml).

Уровень IL-1β в сыворотке крови у женщин с персистенцией угрозы прерывания составил 62,3±1,6 pg/ml, а при рецидиве угрозы – 58,6±1,2 pg/ml, тогда как при физиологически протекающей беременности IL-1β определяется только у 18% женщин и не превышает уровня 10,9±1,2 pg/ml. В связи с тем, что при нормальном течении гестационного процесса преобладает воздействие интерлейкинов, продуцируемых Т-хелперами 2 типа –

* Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ ДГМА

IL-4 и IL-10, благодаря влиянию которых фетоплацентарный комплекс тормозит реакции клеточного иммунитета на местном уровне и способствует индукции синтеза антител, нами были исследованы сывороточные уровни IL-4 и IL-10 у беременных с персистенцией и рецидивированием угрозы прерывания настоящей беременности. Лишь у 52% женщин с персистенцией угрозы прерывания беременности IL-4 определялся в сыворотке крови и составлял 7,1 pg/ml, а его уровень должен быть >16,0 pg/ml и процент его выявления у здоровых беременных приближается к 100. Подобная тенденция была отмечена и в отношении IL-10, средние значения которого в группе беременных с персистенцией угрозы прерывания составили 16,5±1,8 pg/ml, с рецидивированием угрозы – 21,3±1,6 pg/ml, тогда как уровень IL-10 – <10 pg/ml – является критическим в плане прогноза для жизнедеятельности плода, особенно на ранних сроках гестации.

В результате проведенных исследований выявлено достоверное повышение сывороточных уровней противовоспалительных цитокинов, продуцируемых Th1 у беременных с персистирующей угрозой прерывания беременности. Уровни цитокинов, продуцируемых Th2 – IL-4 и IL-10, были значительно снижены и определялись лишь у половины беременных с угрозой прерывания. Это является неблагоприятным прогностическим признаком для развития беременности, так как свидетельствует о глубоких нарушениях процессов имплантации и плацентации в виде преобладания в децидуальной и хориальной ткани Т-хелперов I типа, продукция цитокинов которыми настолько значительна, что пенетрирует в системную циркуляцию.

Литература

1. Шебалина Н.В. и др. // Рос. вест. перинатол. и педиатрии – 1995. – Т. 40, №5. – С. 29–35.
2. Haynes M.K. Wapner R.L. // Am.J.Reprod. – 1997 – Vol.38.
3. Coulam C.B. // Am.J. Obstet. Gynecol. – 1992 – Vol.167, №6 – P.1844.
4. Chaouat G., Tranchot D. // Immune suppression and Th 1/Th 2 in pregnancy. – 1997 – Vol.37, №6 – P. 427–434.
5. Lea R.G., Clark D.A. // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. – 1991. – Vol. 5, №1 – P.25–59.
6. Lim K.J. et al. // Human Reprad. Update – 1996 – Vol.2, № 6 – P.469–481.
7. Krzysiek J. Turowski G. // Ginekol. Pol. – 1996 – Vol. 67, № 9 – P. 472–477.
8. Lessy B.A., Castelbaum A.J. // Fertil. Sterial. – 1995 – Vol. 63, №3. – P.535–542.
9. Piccinni M.P. et al // J. Immunol. – 1995 – Vol. 155, № 1. – P.128–133.

УДК 618.3-008.6-06:615. 32/36

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ХОФИТОЛ» НА ЛАКТАЦИОННУЮ ФУНКЦИЮ У МНОГОРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ

С.В. БЕГОВА*

Около 40% родов в мире приходится на женщин, рожавших 5 и более раз. Удельный вес многорожавших женщин (МРЖ) в Республике Дагестан составляет около 20% [7–8]. По данным [6–7], общая заболеваемость у МРЖ в 2,5 раза больше, чем в популяции, гестационные осложнения и их последствия в 5 раз чаще. В ближайшие годы не приходится ожидать резкого снижения количества МРЖ и часторожающих женщин, что показано рядом социологических и медико-демографических исследований последних лет. Гестоз относится к наиболее сложному разделу акушерства. По данным Министерства здравоохранения РФ (2001–2002), в структуре причин материнской и перинатальной смертности в целом по Российской Федерации за последние пять лет гестоз занимает 2–3 место и практически не изменяется. Среди всех заболеваний беременных гестоз наиболее часто развивается на фоне железодефицитной анемии (ЖДА) [7–8]. В

этиологии и патогенезе ЖДА и гестоза много общего, причем они являются универсальными причинами ухудшения течения гестации, неблагоприятного исхода для матери и плода в силу их взаимоотгощающего влияния.

В связи с ухудшением качества жизни, снижением индекса здоровья женщин репродуктивного периода, возросла частота нарушений лактационной функции. Значение для здоровья детей естественного вскармливания трудно переоценить. Особое значение грудное вскармливание имеет для новорожденных, рожденных от матерей, страдающих гестозом. Предлагаются различные схемы профилактики и лечения гипогалактии, имеющей место при различных осложнениях гестации, в том числе при гестозе.

Наше внимание привлек препарат «Хофитол», содержащий белки и аминокислоты, а также полноценный набор витаминов и микроэлементов. При использовании препаратов растительного происхождения человек получает широкий комплекс родственных природных соединений, которые действуют на его организм мягче и длительнее, чем синтетические лекарственные препараты. Они зачастую снимают отрицательные последствия, возникающие в результате применения лекарств. Несомненным преимуществом обладают лекарственные средства, полученные из пищевых и лекарственных растений, так как они содержат натуральные жир- и водорастворимые комплексы биологически активных веществ в соотношениях, созданных природой.

Цель исследования – изучение влияния препарата «Хофитол» на лактационную функцию у МРЖ с гестозом.

Материалы и методы исследования. Содержание микро-элементного и аминокислотного состава зрелого молока изучено у 54 родильниц с гестозом, получавших хофитол в комплексной терапии гестоза. Контроль составили 51 родильница, получавшая традиционную терапию гестоза. Средний возраст родильниц составил 31±1,4 лет. Всем обследованным предстояли 4-е роды. Самостоятельно родоразрешились 71 (67,6%) женщин, оперативному родоразрешению подверглись 10 (9,5%) родильниц. Программированный вариант родов проведен 24 (22,8%) пациенткам. Гестоз средней степени тяжести наблюдался у 44 женщин (41,9%), гестоз легкой степени тяжести отмечен у 51 (48,57%), гестоз тяжелой степени диагностирован у 4 женщин (3,8%). Степень тяжести гестоза оценивали по шкале ГОЕК в модификации Савельевой Г.М. с учетом характера и степени тяжести фонового заболевания, резистентности к терапии в установленные сроки, а также степени нарушения функционального состояния фетоплацентарного комплекса. Лечение беременных проводилось по общим принципам с учетом нозологии и степени тяжести сочетанной патологии. Лечение беременных из основной группы дополнялось назначением препарата «Хофитол».

«Хофитол» («Rosa, Phito Pharma», Франция, регистрац. удостоверение П № 013320/02-2002 от 11.02.2002г.) обладает системным действием, с преимущественным прямым влиянием на печень и почки; воздействует на жировой обмен (уменьшает синтез холестерина гепатоцитами, увеличивает холестер, нормализует внутриклеточный обмен фосфолипидов, снижает индекс атерогенности). Хофитол увеличивает образование сульфид-рильных групп, приводит к росту синтеза белков, снижает образование конечных продуктов азотистого обмена, обладая антикатаболическим действием». Благодаря системному действию хофитола на организм, он успешно применяется для лечения патологических состояний в акушерской практике.

Основной субъединицей хофитола является вытяжка из водного экстракта свежих листьев артишока. В его состав также входят: каффеолихиновые кислоты, флавоноиды, секвитерпенолактон, инулин, ферменты цинараз, витамины группы В, А, С, железо, фосфор и марганец. Рекомендованный режим дозирования: по 2 таблетки трижды в сутки в течение 3–4 недель до зачатия в программе прекоцепционной подготовки; в такой же дозировке в течение 2–3 недель в I, II, III триместрах беременности для профилактики гестоза. При уже развившейся картине гестоза использование препарата начинали с внутривенного капельного введения в средней дозе 5–20 мл на растворе глюкозы 5–10% в течение 5–15 дней (в зависимости от степени тяжести гестоза), с последующим переходом на пероральный прием 6–9 таблеток в сутки в течение 3–4 недель послеродового периода.

Определение микроэлементов проведено методом атомной абсорбции на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Хита-чи-208», кислотность молока определяли титрованием щелочью общепринятым методом, жир – в жирометре по ГОСТ 5867-51,

* Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ ДГМА