

УДК 618.39:616–002:616.9

© І. Б. Венцківська, В. В. Біла, О. С. Загородня, 2011.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ ПРИ ЗАГРОЗІ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ТЛІ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

**І. Б. Венцківська, В. В. Біла, О. С. Загородня**

*Кафедра акушерства та гінекології №1 (зав. кафедри – проф. Б. М. Венцківський),  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,  
Київський міський пологовий будинок №7, м. Київ.*

**THE EFFICEINCY OF CYCLO-OXIGENASA INHIBITOR BY PRETERM LABOUR AND INFECTION**  
**I. B. Venciv's'ka, V. V. Bila, O. S. Zagorodnya**

### SUMMARY

Preterm delivery is a main course of infant mortality and morbidity. The preterm labour as a preexisting period of preterm delivery and possibilities of it's treatment are considered in the article. The role of different location inflammation in pathogenesis of preterm labour is proved by measuring of different interleicyn classes serum levels. The cyclooxygenaza inhibitor use in complex tocolysis by subclinical infective process is discussed. More frequency of pregnancy prolongation for 48 hours and till term of physiological delivery is discovered.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА**

**И. Б. Венцковская, В. В. Белая, А. С. Загородня**

### РЕЗЮМЕ

Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной смертности и заболеваемости. Рассмотрено состояние, предшествующее преждевременным родам, и возможности его лечения. Доказана роль воспалительного процесса различной локализации путем определения уровня интерлейкинов разных классов в сыворотке. Обсуждается эффективность использования ингибиторов циклооксигеназы в комплексной токолитической терапии при субклиническом инфекционном процессе. Показана более высокая частота случаев пролонгирования беременности более 48 часов и до срока родов.

**Ключові слова:** загроза передчасних пологів, інгібітори циклооксигенази, інтерлейкіни.

Загроза передчасних пологів визначається як поява регулярних переймоподібних скорочень матки між 22 та 36 тижнями вагітності, що супроводжуються структурними змінами шийки матки (вкорочення, розкриття цервікального каналу). Враховуючи складність та багатоступеневість індукції та регуляції маткового скорочення, запропоновано численні засоби для блокади передчасної пологової діяльності. Всі вони характеризуються різним ступенем ефективності та безпеки. Найбільш дискусійним сьогодні є застосування з токолітичною метою магнію сульфату. Цей найбільш широко застосований наприкінці минулого століття токолітик із впровадженням принципів доказової медицини визнано не лише мало ефективним, але й таким, що підвищує перинатальну смертність [3].  $\beta$ -міметики селективної дії – Гексапреналін, Патрусистен – мають високу ефективність (за даними H.S. Simhan et S.N. Carritis, відносний ризик передчасних пологів при порівнянні із групою плацебо менше 0,5) та, водночас, низку побічних ефектів, що зумовлюють відмову від лікування. Популяційними дослідженнями доведено ефективність

внутрішньовенного введення  $\beta$ -міметиків та не доведено доцільність застосування таблетованих їх форм [5]. Сублінгвальне застосування блокаторів кальцевих каналів (Ніфедипін) наразі рекомендується для підтримуючої терапії загрози передчасних пологів відповідним протоколом МОЗ України.

Інфекційний процес, за даними Е.Н. Боровкової, зумовлює до 35% передчасних пологів. Для розвитку передчасної пологової діяльності не є необхідною умовою інфікування плода, достатньо активації типового патологічного процесу запалення – в плодових оболонках та цервікальному каналі [2]. Метою дослідження було вивчення ефективності включення до комплексної токолітичної терапії застосування неселективного інгібітора циклооксигенази (ЦОГ) Індометацину при загрозі передчасних пологів в терміні 29-34 тижні.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 101 вагітну із терміном гестації 29-34 тижні, із одноплідною вагітністю, головним передлежанням плода та цілим плодовим міхуром. 69 вагітних перебували на лікуванні у відділенні патології

вагітності з приводу загрози передчасних пологів (основна група), 32 жінки із неускладненим перебігом гестації утворили контрольну групу. До основної групи включено вагітних, у яких загроза передчасних пологів супроводжувалась проявами інфекційного процесу – запалення слизової піхви із клінічними та лабораторними ознаками, вогнище активного інфекційного процесу, гостре респіраторне захворювання.

Всім включеним до дослідження жінкам проведено визначення рівня інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-10 методом імуноферментного аналізу в сироватці. Для ІЛ нормальними значеннями лабораторними даними визначено від 10,0 до 50,0 пг/мл, для ІЛ-4 – 1,0-35,0 пг/мл, для ІЛ-6 – 5,0-50,0 пг/мл, для ІЛ-10 – 1,0-45,0 пг/мл. Обстежених вагітних розподілено за принципом: нормальний, знижений та підвищений рівень відповідного класу ІЛ.

Всі вагітні із встановленим діагнозом загрози передчасних пологів (згідно критеріїв, встановлених наказом МОЗ України №624 від 03.11.2008 р.), отримували традиційне лікування, що включало внутрішньовенну інфузію 2 мкг Гексапреналіну на 200 мл фізіологічного розчину та сублінгвальний прийом 0.5 мг Ніфедипіну. Враховуючи підтверджену лабораторно інфекційно-запальну реакцію, всім вагітним із загрозою передчасних пологів призначено антибактеріальну терапію препаратом пеницилінового ряду, захищеним інгібітором β-лактамази. Вагітні І групи (34) отримували лише описану традиційну терапію, 35 вагітних ІІ групи до вказаної терапії додатково отримували

ректально інгібітор циклооксигенази Індометацин в дозі 0,1 мг однократно протягом доби. Враховуючи здатність інгібіторів ЦОГ провокувати передчасне закриття артеріальної протоки плода, через 7 днів лікування препаратом вказаної групи проводилось доплерометричне визначення стану кровоплину в камерах серця. ІІІ (контрольну) групу утворили 32 вагітні із необтяженим перебігом гестаційного процесу.

Після 7 днів лікування проведено аналіз ефективності токолізу за індексом Баумгартена. Критерієм оцінювання ефективності терапії також було пролонгування вагітності на 48 годин, від 3 до 6 днів та понад 7 днів.

Статистичну оцінку отриманих результатів проводили із застосуванням коефіцієнту кутового перетворення.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні вагітних встановлено, що співвідношення інтерлейкінів прозапальної та проти-запальної спрямованості є різним за умов загрози передчасних пологів та неускладненого перебігу гестації. Так, фізіологічний перебіг вагітності пов'язаний із відносною імуносупресією, що на рівні цитокінів реалізується у переважанні протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Зростання рівня прозапальних інтерлейкінів, до яких належать ІЛ-1 та ІЛ-6, зумовлено гострим або хронічним запальним процесом, провокує локальні порушення матково-плацентарного кровообігу та передчасну пологову діяльність (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл обстежених вагітних за рівнем різних класів ІЛ

Рівень ІЛ в сироватці	І група (n=34)		ІІ група (n=35)		ІІІ група (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>ІЛ-1</b>						
Нормальний	12	35,3*	12	34,3	6	18,8
Підвищений	16	47,1*	19	54,3*	2	6,2
Знижений	6	17,7*	4	11,4*	24	75,0
<b>ІЛ-6</b>						
Нормальний	10	29,4	7	20,0	12	37,5
Підвищений	18	52,9*	23	65,7*	1	3,1
Знижений	6	17,7*	5	14,3*	19	59,3
<b>ІЛ-4</b>						
Нормальний	10	29,4	13	37,1*	6	18,8
Підвищений	7	20,6*	8	22,9*	23	71,9
Знижений	17	50,0*	14	40,0*	3	9,4
<b>ІЛ-10</b>						
Нормальний	11	32,4*	10	28,6	4	12,5
Підвищений	3	8,8*	4	11,4*	23	71,9
Знижений	20	58,8*	21	60,0*	5	15,6

Примітка: \* – відмінності вірогідні при порівнянні із групою ІІІ.

Таким чином, у вагітних із загрозою передчасних пологів, що розвивається на тлі інфекційного процесу, в 50,7% спостерігається підвищений рівень ІЛ-1 та в

59,4% – ІЛ-6, в той час як у здорових вагітних – властиве гестаційному процесу зниження рівня цих цитокінів. Зворотну закономірність виявлено стосовно протиза-

пальних цитокінів. Однією із точок прикладання прозапальних цитокінів є циклооксигеназа, що здійснює руйнування мембранної стінки з утворенням простагландинів. Останні і виступають стимулом передчасної пологової діяльності [1, 4]. Результати проведеного обсте-

ження на молекулярному рівні підтверджують роль інфекційного процесу в патогенезі загрози передчасних пологів. Тому запропоноване включення до комплексної токолітичної терапії інгібіторів циклооксигенази є патогенетично обґрунтованим (табл. 2).

Таблица 2

## Ефективність токолізу в I та II групах дослідження

Термін пролонгування вагітності	I група (n=34)		II група (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Пологи до 48 годин	3	8,8	1	2,9
Пологи від III до VI доби	16	47,1	6	17,1
Пролонгування вагітності понад 7 днів	15	44,1	28	80,0

Ефективність проведеного лікування оцінювали також за динамікою індексу Баумгартена, що включає в себе бальну оцінку таких характеристик, як частота перейм, наявність слизово-геморагічних виділень, підтікання навколоплідних вод та розкриття маткового зіву. До основних груп включено вагітних із індексом токолізу 6 та менше, у 13 (38,2%) жінок I групи він залишився незмінним, в II групі цей показник склав 71,4% (25 жінок).

Таким чином, застосування інгібіторів циклооксигенази в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів, що виникла в термінах 28-34 тижнів на тлі субклінічного інфекційного процесу, дозволяє пролонгувати вагітність до терміну пологів у 80,0% вагітних, а у 17% – на час, необхідний для проведення повного курсу профілактики синдрому дихальних розладів плода.

За даними J.F. King, що проводив мета-аналіз ефективності застосування інгібіторів ЦОГ із токолітичною метою, використання Індометацину є найкращим при порівнянні з іншими токолітиками за співвідношенням ефект/побічний ефект. У 13 включених в аналіз дослідженнях, що охопили 713 вагітних із терміном гестації менше 36 тижнів, не виявлено жодного випадку передчасного закриття артеріальної протоки. В проведеному нами дослідженні методом доплерометрії також не виявлено жодного випадку порушення швидкості та напрямку кровоплину в камерах серця плода.

## ВИСНОВКИ

1. У вагітних із загрозою передчасних пологів на тлі прихованого інфекційного процесу спостерігається зростання рівня прозапальних інтерлейкінів водночас із зниженою концентрацією протизапальних інтерлейкінів.

2. Застосування інгібіторів ЦОГ в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів на тлі субклінічного інфекційного процесу є ефективним та безпечним методом токолізу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аржанова О. Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, вып. 1. – С. 37–41.
2. Боровкова Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной на фоне риска внутриутробного инфицирования плода / Е. И. Боровкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 4. – С. 12–25.
3. Crower C. A. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Review) / C. A. Crower, J. E. Hiller, L. W. Doyl // Cochrane Library. – 2009. – I/1.
4. Cyclo-oxygenase inhibitor for treating preterm labour (Review) / J. F. King, V. Flenady, S. Cole [et al.] // Cochrane Library. – 2010. – I/2.
5. Hyagriv N. Prevention of preterm delivery / N. Hyagriv, M. Simhan, S. Caritis // The New England Journal of medicine. – 2007. – Vol. 357. – P. 477–487.