

УДК 618.5-037

© Коллектив авторов, 2012.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**А. А. Щедров, О. П. Липко, И. Ю. Плахотная, О. В. Ткачева***Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков.*

### MODERN VIEW ON THE PREDICTION OF LABOR ACTIVITY ANOMALIES

**A. A. Schedrov, O. P. Lipko, I. U. Plahotnaya, O. V. Tkacheva**

#### SUMMARY

90 pregnant women with labor activity anomalies (LAA) were examined. A definition of the relationship between the levels of proinflammatory cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) factors of vasoconstriction (endothelin-1) and vasodilatation (cyclic 3', 5'-guanosinemonophosphate, cGMP). An assessment of endothelial function in the LAA by studying endothelium vasodilatation in reactive hyperemia test with brachial artery using high resolution ultrasound. Determined that the LAA is developing a complex system disorders, the key mechanism which is an dysbalance of cytokines and endothelial dysfunction. The degree of endothelial dysfunction in pregnant women before labor are prognostic test of the possible anomalies of labor activity.

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОГНОЗУВАННЯ АНОМАЛІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

**А. О. Щедров, О. П. Липко, І. Ю. Плахотна, О. В. Ткачева**

#### РЕЗЮМЕ

Обстежено 90 вагітних з аномаліями пологової діяльності (АПД). Проведено визначення взаємозв'язку між рівнями прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, TNF $\alpha$ ) та факторів вазоконстрикції (ендотелін-1) і вазодилатації (циклічного 3', 5'- гуанозинмонофосфату, цГМФ). Проведено оцінку функції ендотелію при АПД шляхом вивчення ендотелійзалежної вазодилатації у пробі з реактивною гіперемією плечової артерії із застосуванням ультразвуку високої роздільної здатності. Визначено, що при АПД розвивається комплекс системних порушень, ключовими механізмами яких є дисбаланс цитокінів та порушення функції ендотелію. Ступінь виразності дисфункції ендотелію у вагітних напередодні пологів є прогностичним тестом розвитку можливих аномалій пологової діяльності.

**Ключевые слова:** аномалии родовой деятельности, провоспалительные цитокины, эндотелин-1, цГМФ, эндотелийзависимая вазодилатация.

Аномалии родовой деятельности (АРД), частота которых составляет до 30,00% от общего количества родов, заслуживает самого пристального внимания, поскольку приводят к высокому риску развития перинатальной заболеваемости и смертности [1].

До настоящего времени патогенетические основы оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при данной патологии остаются спорными или малоизученными. Поэтому поиск эффективных методов профилактики и своевременной коррекции этих осложнений является актуальным.

На современном этапе изучается роль дисфункции эндотелия в развитии АРД, которая создаёт условия для повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, изменения микроциркуляции, тромботических осложнений и тем самым приводит к нарушениям сократительной деятельности матки [4].

Установлено, что эндотелин-1 (ЭТ-1) является стимулятором сокращения миометрия и может

вызывать сокращение гладкой мускулатуры матки, потенцируя действие окситоцина на беременную матку. Одним из патофизиологических стимулов развития нарушения функции эндотелия является его активация медиаторами иммунного воспаления – провоспалительными цитокинами [5].

Оценка функции эндотелия до определенного времени также представляла собой проблему. Измерение оксида азота в качестве маркера функции эндотелия была бы наиболее простым способом, но нестабильность молекулы резко ограничивает применение этого метода. На сегодняшний день чаще всего в мире используется проба с реактивной гиперемией плечевой (бедренной) артерии и применением ультразвукового сканера высокого разрешения [2, 3].

Цель настоящего исследования – определить прогностическое значение факторов иммунного воспаления и дисфункции эндотелия в развитии АРД, оценить показатели эндотелийзависимой вазодилатации при АРД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 беременных в сроках 38-40 недель, которые были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 45 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности (ПСРД), 2-ю группу – 30 рожениц с развившейся вторичной слабостью родовой деятельности (ВСРД), 3-ю группу – 15 рожениц с дискоординированной родовой деятельностью (ДРД). В группу контроля вошли 20 женщин с физиологическим течением родов.

Определение ЭТ-1 в плазме крови проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endothelin-1 ELISA SYSTEM (code RPN 228) производства фирмы AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Великобритания). Определение содержания цГМФ в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген» (Россия). Для определения концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- $\alpha$ ) использовали наборы реагентов ТОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) производилась методом триплексного ультразвукового сканирования конвексным датчиком 7,5-12,0 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.

Статистический анализ данных был проведен при помощи пакета прикладных статистических программ BMDP, ориентированных на анализ биомедицинских данных. Для поиска и отбора признаков, информативных в отношении изучаемых гипотез, использовали критерий Стьюдента для связанных выборок, реализованный в программе BMDP4F.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что (табл. 1) при развитии АРД отмечается повышение ИЛ-1 $\alpha$  во всех наблюдаемых подгруппах рожениц, однако при ДРД наблюдается максимальная его концентрация –  $369,20 \pm 12,80$  ( $p < 0,01$ ). Показатели концентрации ИЛ-1 $\beta$  в периферической крови были достоверно повышены при ВСРО и ДРД –  $109,40 \pm 1,33$  и  $119,70 \pm 15,00$  соответственно ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе рожениц с ПСРД составлял  $79,10 \pm 11,50$  и был немного ниже, чем в группе контроля –  $88,40 \pm 12,60$  ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Аналогичная динамика показателей наблюдается в концентрации ИЛ-8, а ИЛ-6 значительно повышается во 2-а и 2-б подгруппах при СРД ( $p < 0,01$ ), а при ДРД мало отличается от контрольной группы рожениц ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Концентрация цитокинов (пг/мл) в периферической крови в контрольной группе и при аномалиях родовой деятельности ( $M \pm m$ )

| Цитокины      | Контрольная группа (n=20) | 1-я группа (ПСРД) (n=45) | 2-я группа (ВСРД) (n=30) | 3-я группа (ДРД) (n=15)  |
|---------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ИЛ-1 $\alpha$ | $149,10 \pm 16,20$        | $210,20 \pm 18,00^*$     | $284,90 \pm 17,30^*$     | $369,20 \pm 12,80^{**}$  |
| ИЛ-1 $\beta$  | $88,40 \pm 12,60$         | $79,10 \pm 11,50$        | $109,40 \pm 1,33^*$      | $119,70 \pm 15,00^*$     |
| ИЛ-6          | $67,34 \pm 8,90$          | $142,10 \pm 3,50^{**}$   | $127,50 \pm 19,29^{**}$  | $65,10 \pm 10,36$        |
| ИЛ-8          | $98,00 \pm 6,60$          | $54,50 \pm 7,10^*$       | $98,80 \pm 6,20$         | $155,90 \pm 11,10^*$     |
| TNF $\alpha$  | $16,30 \pm 2,10$          | $92,20 \pm 6,10^{**}$    | $228,40 \pm 19,90^{**}$  | $327,20 \pm 41,70^{***}$ |

Примечание: \* – достоверность различия между группами рожениц со СРД, ДРД и контролем с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Показатель TNF- $\alpha$  резко возрастает при всех видах АРД и достоверно отличается от группы контроля, особенно при ДРД ( $p < 0,001$ ).

ПСРД характеризовалась (табл. 2) достоверным уменьшением содержания ЭТ-1 и повышением

цГМФ ( $p < 0,05$ ). При ВСРД показатели ЭД существенно не отличались от контрольной группы рожениц, концентрации ЭТ-1 и цГМФ при ДРД достоверно увеличивались ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

Показатели факторов эндотелиальной дисфункции в плазме крови у рожениц с АРД и в контрольной группе (M±m)

|                   | Контрольная группа<br>(n=20) | 1-я группа<br>(ПСРД)<br>(n=45) | 2-я группа<br>ВСРД)<br>(n=30) | 3-я группа<br>(ДРД)<br>(n=15) |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| ЭТ-1<br>(нг/л)    | 8,20±0,28                    | 3,60±0,16*                     | 7,10±1,23                     | 18,10±0,70**                  |
| цГМФ<br>(нмоль/л) | 5,90±0,17                    | 8,20±0,53*                     | 6,00±0,01                     | 3,20±0,01**                   |

Примечание: \* – достоверность различия между группами рожениц со СРД, ДРД и контролем с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Выявленные изменения функции эндотелия и активности маркеров иммунного воспаления при АРД взаимосвязаны между собой, однако корреляционная зависимость в большей степени выражена между уровнем вазоконстриктора ЭТ-1 и содержанием провоспалительных цитокинов, чем между уровнем цГМФ и последними. Наибольшая степень корреляционной зависимости определяется при ДРД, что, по-видимому, обусловлено выраженной дисфункцией эндотелия при указанной патологии.

По результатам реакции ЭЗВД, у рожениц 1-й группы наблюдения с ПСРД ЭЗВД была слегка снижена по сравнению с контрольной группой рожениц, составив в среднем  $25,20 \pm 1,50\%$  ( $p > 0,05$ ). У рожениц с развившейся ВСРД ЭЗВД была значительно снижена по сравнению с контролем, но не достигала отрицательных значений, составив  $8,90 \pm 2,40\%$ . У рожениц 3-й группы с ДРД ЭЗВД характеризовалась парадоксальным вазоспазмом, и в пробе с реактивной гиперемией после декомпрессии отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии на  $13,40 \pm 2,80\%$ .

#### ВЫВОДЫ

1. Результаты нашего исследования показывают, что при АРД развивается комплекс системных нарушений, ключевыми механизмами которых является дисбаланс цитокинов и нарушение функции эндотелия.

2. Степень выраженности нарушений ЭЗВД у

беременных накануне родов является прогностическим тестом развития возможных АРД. Проба с реактивной гиперемией может стать дополнительным прогностическим тестом, позволяющим оценить риск развития таких осложнений, как первичная и вторичная СРД, ДРД, что позволит предотвратить их или сделать профилактику более целенаправленной и эффективной.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Караш Ю. М. Диагностика сократительной деятельности матки в родах / Ю. М. Караш. – М. : Медицина, 2008. – 224 с.
2. Мозговая Е. В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе: патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика / Е. В. Мозговая. – СПб., 2003. – 58 с.
3. Моисеева И. В. Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза / И. В. Моисеева, И. А. Краснова // Вестн. Самарского гос. ун-та. Серия естественнонаучная. – 2006. – № 6/2. – С. 149–152.
4. Сидорова И. С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И. С. Сидорова, И. Л. Галинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75–81.
5. Modulation of vascular tone by nitric oxide and endothelin-1 in myometrial resistance arteries from pregnant women at term / K. R. Kublickiene, H. Nissel, L. Poston [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 182 (1). – P. 87–93.