

## ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА ПРОДУКЦИЮ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ГОРМОНОВ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ У РОЖЕНИЦ С НАРУШЕННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ

О. А. КУЗЬМИНА

### THE INFLUENCE OF CALCIUM ANTAGONISTS ON PRODUCTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES, HORMONES, IMMUNITY FACTORS AND CYTOKINES IN PARTURIENT WOMEN WITH IMPAIRED LABOR ACTIVITY

O. A. KUZMINA

*Харьковский государственный медицинский университет, Украина*

**Приведены современные данные о влиянии антагонистов кальция на синтез биологически активных веществ, гормонов, иммунологических факторов и цитокинов при аномалиях сократительной деятельности матки. Показано, что под влиянием антагонистов кальция быстрее по сравнению с традиционными методами лечения нормализуются некоторые показатели системы гомеостаза и нарушенные процессы иммунной супрессии у рожениц с чрезмерно бурной и дискоординированной родовой деятельностью.**

*Ключевые слова: антагонисты кальция, родовая деятельность, система гомеостаза, иммунные факторы.*

Up-to-date information about the influence of calcium antagonists on synthesis of biologically active substances, hormones, immunological factors and cytokines at abnormal contractile activity of the uterus are reported. It is shown that some parameters of homeostasis system and impaired processes of the immune suppression in parturient women with extremely active and disorganized labor activity normalize more rapidly under the influence of calcium antagonists when compared with generally accepted methods of treatment.

Key words: calcium antagonists, labor activity, homeostasis system, immune factors.

В медицинской практике антагонисты кальция (АК) применяются при различных процессах как эффективное средство, избирательно тормозящее приток ионов кальция по специфическим каналам внутрь клеток. Этим свойством обладают соединения, различные по химической структуре: производные фенилалкиламина, дигидропиридина, бензодиазепина, хиноксалина, хиназолина, пиперазина и др. [1]. Следует отметить, что термины «блокаторы кальциевых каналов» или «блокаторы медленных каналов» не вполне корректны, т. к. АК не блокируют кальциевые (медленные) каналы, а только уменьшают частоту и длительность их открытого состояния [2].

По современным данным, наиболее важными модуляторами функции кальциевых каналов можно считать следующие: 1) концентрация кальция во внеклеточной среде; 2) концентрация кальция на внутренней поверхности клеточной мембраны; 3) разность потенциалов между наружной и внутренней поверхностями мембраны; 4) влияние эндогенных агонистов или антагонистов кальциевых каналов; 5) воздействие экзогенных агонистов или антагонистов [3].

До настоящего времени АК не использовались с целью регуляции сократительной деятельности матки (СДМ) в повседневной клинической практике. Имеются лишь единичные работы [4], в которых освещены отдельные стороны применения АК в акушерстве. В то же время профилактика и лечение патологии СДМ является наиболее важной проблемой современной акушерской науки, от решения которой зависит снижение перинатальных потерь и материнской смертности [5].

Большое значение имеет раскрытие механизмов действия АК на СДМ в родах, что позволит выработать более рациональные методы терапии аномалий родовой деятельности [6]. Определенную роль в развитии родового акта имеют состояние центральной нервной системы и нейроиммуно-эндокринной сферы роженицы, которые принимают участие в регуляторных механизмах СДМ [7].

Одним из этиопатогенетических факторов возникновения чрезмерно бурной (ЧРД) и дискоординированной родовой деятельности (ДРД) является дисбаланс биологически активных веществ (БАВ) и гормонов [8]. Нарушение концентрации БАВ,

синтеза и транспорта гормонов приводит к угнетению тканевого дыхания, изменению мембранной проницаемости, накоплению недоокисленных продуктов, снижению транспорта кислорода и его утилизации тканями [8]. Эти изменения приводят к повышению сосудистой проницаемости, увеличению выброса плацентарного тромбoplastина, способствуют прогрессированию нарушений регуляции родовой деятельности и СДМ [9]. Своевременная диагностика нарушений концентрации БАВ и гормонов в организме роженицы, а также их коррекция при помощи АК позволит предупредить развитие ДРД и ЧРД.

Иммунная система играет ведущую роль в поддержании нормальных биологических взаимоотношений между матерью и плодом, обеспечивает условия для развития фетоплацентарного комплекса, течения гестационного процесса и родового акта [10]. Цитокины также принимают участие в иммунологических взаимоотношениях и влияют на коагуляционные свойства гестационного процесса. Они играют важную роль в возникновении полисистемных нарушений, имеющих место при хронической гипоксии плода, и являются информационными молекулами, которые адаптируют защитные механизмы для поддержания гомеостаза организма беременной женщины [11].

Повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в материнской, пуповинной крови и околоплодных водах способствует увеличению продукции ФНО $\alpha$  [12]. Гиперпродукция ФНО $\alpha$  тормозит высвобождение клетками аденогипофиза пролактина и модулирует процессы синтеза и секреции хориогонического гонадотропина плаценты, что приводит к развитию нарушений СДМ [13].

С другой стороны, ИЛ-1, выделяемый децидуальной тканью плаценты, стимулирует синтез простагландинов [14], тем самым вызывая угрозу развития ДРД и ЧРД.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось раскрытие механизмов действия АК на СДМ в родах, изучение содержания гормонов, БАВ, особенностей продукции цитокинов и состояния иммунологических факторов в крови рожениц с нормально протекающей родовой деятельностью, ДРД и ЧРД.

Было проведено обследование 84 беременных (основная группа), из которых у 38 во время родов наблюдалась дискоординированная родовая деятельность (1-я группа) и у 46 — чрезмерно сильная родовая деятельность (2-я группа). Контрольную группу составили 35 рожениц, у которых родовой акт протекал нормально, без нарушения СДМ.

Роженицы основной группы в зависимости от метода лечения были разделены на две подгруппы: 1а — 16 женщин с чрезмерно сильной родовой деятельностью, коррекция которой проводилась при помощи обычной терапии; 1б — 22 женщины с чрезмерно сильной родовой деятельностью, коррекция которой проводилась с использованием АК; 2а — 19 женщин с дискоординированной родовой

деятельностью, коррекция которой проводилась при помощи обычной терапии; 2б — 27 женщин с дискоординированной родовой деятельностью, коррекция которой проводилась с использованием АК.

Во время беременности всем женщинам в условиях стационара было проведено полное клиническое обследование с помощью общепринятых и специальных лабораторных и инструментальных методов, при необходимости консультировались с врачами других специальностей.

В ходе комплексного обследования беременных и рожениц наряду с клиническими методами осуществлялось определение особенностей патогенеза нарушений СДМ в родах и контроль за эффективностью корригирующей терапии ДРД и ЧРД. Существенное значение в плане клинического обследования женщин уделялось акушерскому анамнезу. Женщины с нарушением СДМ были в возрасте от 18 до 43 лет, из них первородящих было 38 и повторнородящих — 17. Беременные с ДРД и ЧРД имели разнообразную акушерскую, гинекологическую и экстрагенитальную патологию. Во всех группах беременных с ДРД и ЧРД наибольший процент составляют гестозы второй половины беременности, помимо этого часто встречается угроза преждевременных родов и анемии беременных. Из гинекологической патологии наиболее часто встречались воспалительные заболевания женских половых органов и нарушения овариально-менструального цикла. Эти данные подтверждают то, что на характер родовой деятельности существенное влияние оказывают нарушения менструальной функции и перенесенные воспалительные процессы женских половых органов. Экстрагенитальная патология существенного влияния на развитие ДРД и ЧРД, по-видимому, не оказывала, так как встречалась в единичных случаях у обследованных нами рожениц.

Традиционное лечение ЧРД (подгруппа 1а) заключается в назначении 10% раствора сернокислого магния: партусистен 10 мг растворяют на 300 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в/в со скоростью 8 кап./мин, увеличивая скорость введения каждые 10 мин на 8 капель.

Роженицам подгруппы 1б с целью коррекции ЧРД назначали АК по следующей схеме: верапамил в концентрации 75 мкг/мл, т. е. 7,5 мг препарата в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Оптимальная скорость инфузии — 2 мл (40 капель) в минуту, время — 50 мин.

Женщинам подгруппы 2а назначалось традиционное медикаментозное лечение ДРД, заключающееся во внутривенном введении спазмолитиков и анальгетиков: 2% раствора но-шпы (2–4 мл), 2% раствора папаверина гидрохлорида (2 мл), 5 мл баралгина, 20–40 мг промедола. Роженицам подгруппы 2б при ДРД вводили верапамил в дозе 50 мкг/кг, для чего 5 мг препарата разводили в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Определение содержания биологических аминов (серотонина, адреналина и норадреналина, дофамина и гистамина), а также их предшественников (тирозина и триптофана) в сыворотке крови проводили методом колонной хроматографии с последующим флюорометрическим анализом. Определение гормонов в сыворотке крови (окситоцин, пролактин, АКТГ, эстрадиол, прогестерон, кортизол, β-эндорфины, простагландины) проводили радиоиммунологическим методом с использованием тест-наборов реактивов. Параллельно исследовано содержание эфферентного звена иммунного ответа — продукция антител (в частности, аутоантител к тканевому фактору) и содержание иммуноглобулинов G, M, A в материнской крови всех обследуемых рожениц.

Было установлено, что при лечении ЧРД и ДРД с применением АК отмечалось увеличение содержания прогестерона по сравнению с традиционными методами лечения. Следовательно, применение АК нормализует концентрацию прогестерона в периферической крови рожениц с ЧРД и ДРД значительно быстрее, чем традиционные методы лечения. Концентрация эстрадиола при ЧРД и ДРД также нормализовалась путем достоверного повышения под влиянием терапии АК. Достоверных изменений в концентрации АКТГ до и после лечения ЧРД и ДРД нами не обнаружено. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Изменения кортизола при ЧРД и ДРД имели выраженный характер.

Выявлено достоверное повышение его концентрации почти до нормальных цифр после применения АК.

Обращает на себя внимание достоверное увеличение концентрации ПГФ2α при ЧРД и ДРД после лечения АК, что, по-видимому, указывает на его патогенетическую роль в развитии ЧРД и ДРД.

Аналогичные изменения наблюдались и в содержании окситоцина: выраженный подъем при ЧРД и ДРД в случае лечения традиционными методами и уменьшение в результате проводимой терапии АК.

Отмечалось снижение уровня β-эндорфина при ЧРД и ДРД после лечения традиционными методами, что объясняет наличие болезненных ощущений у рожениц данной группы, однако терапия АК достоверно повышала концентрацию β-эндорфина, благодаря чему, надо полагать, достигался аналгезирующий эффект у рожениц этой подгруппы.

При ЧРД и ДРД обнаружено снижение уровня некоторых БАВ после применения АК — серотонина и гистамина.

Анализируя содержание триптофана, тирозина, дофамина, адреналина и норадреналина при различных способах коррекции ЧРД и ДРД достоверных отличий в показателях не обнаружили.

При ДРД у рожениц наблюдается пятикратное увеличение антителообразования ( $p < 0,001$ ) по сравнению с нормально протекающей беременностью. На этом фоне у них в крови снижалась

Таблица 1

Показатели содержания некоторых гормонов и БАВ при ЧРД и ДРД и их изменение в зависимости от способа лечения ( $M \pm m$ )

Гормоны и БАВ	Группы обследованных				
	контрольная, $n = 35$	1а, $n = 16$	1б, $n = 22$	2а, $n = 19$	2б, $n = 27$
Прогестерон, нг/мл	102±9,7	62,4±7,3	98,6±8,2*	118,3±11,4*	122,3±10,4*
Эстрадиол, нг/мл	25,4±1,2	18,3±0,58	22,4±0,72	24,6±1,2	28,6±1,1
АКТГ, пг/мл	53,1±3,6	45,1±5,9	51,3±7,4	52,8±6,1	54,5±4,1
Кортизол, нг/мл	486,1±32,1	205,3±26,2	591,5±38,1*	608,4±47,9*	622,9±42,3*
Простагландин F2α, нг/мл	131±9,6	125,8±12,7	140,±5,4*	113,7±9,2	118,1±3,2*
Окситоцин, пг/мл	92,3±9,9	169,3±14,5	108,9±11,3*	99,2±12,8	90,1±10,5*
Пролактин, мЕд/мл	26,2±0,44	0,58±0,09	2,1±0,26*	3,5±0,41	3,9±0,31*
β-эндорфин, пмоль/л	104,2±9,7	80,7±9,3	95,8±7,2*	120,9±10,6	133,9±7,6*
Серотонин, нмоль/л	544,1±24,6	643,8±27,4	549,2±34,8*	501,9±21,5	528,7±17,1*
Гистамин, нг/мл	401,2±33,6	580,4±38,2	423,5±29,3*	341,8±33,7	315,8±43,9*
Триптофан, ммоль/л	44,5±5,8	50,1±5,3	42,4±3,9	47,4±6,1	43,1±2,1
Тирозин, ммоль/л	0,074±0,002	0,065±0,004	0,072±0,006	0,079±0,005	0,05±0,003
Дофамин, нмоль/л	11,8±1,5	11,6±1,9	10,4±1,6	10,1±2,1	12,1±1,1
Адреналин, нмоль/л	4,0±0,76	6,9±0,92	4,5±0,78	3,7±0,65	3,3±0,35
Норадреналин, нмоль/л	37,7±1,9	40,3±2,8	38,5±2,3	34,2±1,9	39,1±1,9

\*  $p < 0,05$  — достоверное отличие от исходных показателей.

концентрация IgM по сравнению со здоровыми беременными ( $p < 0,05$ ). Содержание иммуноглобулинов классов G и A в крови женщин было в норме и при патологии статистически не различалось.

При ЧРД также выявлялась повышенная концентрация аутоантител к тканевому фактору, которая статистически отличалась от таковой у женщин с нормально протекающей беременностью ( $p < 0,01$ ). При этом обнаружено уменьшение уровня IgM ( $p < 0,01$ ), тогда как увеличение уровня IgG и снижение IgA было недостоверным ( $p > 0,05$ ). Таким образом, ДРД и ЧРД сопровождаются повышенным образованием антител к тканевому фактору и снижением концентрации IgM в материнской крови.

Принимая во внимание полученные факты, можно предположить, что при нарушениях СДМ в плаценте формируется особая макрофагальная система, которая регулирует не только иммунные взаимоотношения плода и материнского организма, но и обеспечивает иммунологическую толерантность, направленную на нормализацию взаимоотношений в системе мать — плацента — плод при ДРД и ЧРД. На наш взгляд, триггерами нарушения в маточно-плацентарном кровообращении являются иммунологические факторы, создающие условия для гиперпродукции цитокинов. Цитокины, с одной стороны, являются индукторами прокоагулянтной активности сосудистого эндотелия маточно-плацентарного бассейна, а с другой — развивают и изменяют течение гемостатических реакций на всех этапах, включая продукцию антикоагулянтов, выработку антител и пр. (табл. 2).

Наряду с гуморальными факторами мы исследовали содержание субпопуляций лимфоцитов в крови рожениц (табл. 3).

Было установлено, что при нормальной родовой деятельности у женщин происходит незначительное уменьшение клеток, несущих CD4+, и некоторое увеличение CD8+ ( $p > 0,05$ ). Эти сдвиги сказываются на соотношении CD4+/CD8+, которое уменьшалось при физиологическом родовом акте до уровня  $1,1 \pm 0,1$ , тогда как во время развития ДРД оно составило  $1,31 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ ). Развитие ЧРД сильнее отражается на содержании иммунокомпетентных клеток. При данной патологии отмечалось снижение хелперно-индуцирующих клеток CD4+ по сравнению с женщинами контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что приводило к уменьшению соотношения CD4+/CD8+ ( $p < 0,01$ ). На этом фоне выявлено увеличение числа зрелых В-лимфоцитов с маркерами CD22+ относительно контрольной группы рожениц ( $p < 0,05$ ).

Было исследовано также содержание цитокинов в периферической крови у рожениц (табл. 4). При ДРД по сравнению с роженицами контрольной группы отмечается повышение концентрации ИЛ-1α в периферической крови на 216%, TNFα на 575% и уменьшение содержания ИЛ-8 на 41%. По данным табл. 4 видно также, что при

Таблица 2

**Концентрация суммарных аутоантител к тканевому фактору и иммуноглобулинов в периферической крови рожениц ( $M \pm m$ )**

Антитела, мг/мл	Группы обследованных		
	1а и 1б (роженицы с ДРД), $n = 38$	2а и 2б (роженицы с ЧРД), $n = 46$	контрольная, $n = 35$
αАТ к тканевому фактору	164,3±14,1*	33,4±4,1*	35,1±7,9
IgG	25,5±2,8*	11,8±2,0	27,5±3,5
IgA	2,9±0,6	5,5±1,1	2,0±0,7
IgM	0,6±0,1*	1,1±0,1*	2,2±0,5

Примечание. \* Статистически значимая разница между показателями в группах рожениц с нормальной РД, ДРД и ЧРД,  $p < 0,05$ . То же в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели содержания субпопуляции лимфоцитов в периферической крови рожениц ( $M \pm m$ )**

Субпопуляции лимфоцитов	Группы обследованных		
	1а и 1б (роженицы с ДРД), $n = 38$	2а и 2б (роженицы с ЧРД), $n = 46$	контрольная, $n = 35$
CD3+	61,4±4,1*	63,4±3,2	59,4±3,2
CD4+	39,9±2,0	32,8±1,3*	35,8±1,3
CD8+	30,3±2,1	35,5±1,7	34,6±2,4
CD16+	12,1±1,9	30,6±2,4	14,9±2,2
CD22+	33,9±2,1*	35,2±2,5*	27,6±2,4
CD4+/CD8+	1,31±0,1	0,92±0,3*	1,1±0,3

Таблица 4

**Концентрация цитокинов (пкг/мл) в периферической крови рожениц ( $M \pm m$ )**

Цитокины	Группы обследованных		
	1а и 1б (роженицы с ДРД), $n = 38$	2а и 2б (роженицы с ЧРД), $n = 46$	контрольная группа, $n = 35$
ИЛ-1α	26±4*	96±7*	12±3
ИЛ-1β	8±2	7±2	10±3
ИЛ-8	54±7*	155±11*	98±6*
TNFα	92±6*	328±19*	16±3

Примечание. \* Статистически значимая разница между показателями в группах рожениц с нормальной родовой деятельностью,  $p < 0,001$ .

ЧРД в периферической крови резко увеличивается содержание ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, а также TNF $\alpha$  по сравнению с контрольной группой.

Высокий уровень ИЛ-1 и TNF $\alpha$  в периферической крови у рожениц с ДРД и ЧРД отражает степень повышенной антигенной нагрузки, которая приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера плода и может играть определенную роль в патогенезе перинатального поражения центральной нервной системы новорожденного.

Таким образом, при ЧРД и ДРД в периферической крови рожениц отмечается повышение содержания окситоцина, простагландина F2 $\alpha$ , серотонина, гистамина, адреналина и снижение уровня прогестерона, эстрадиола, кортизола, пролактина,  $\beta$ -эндорфина по сравнению с физиологическими показателями.

Под влиянием АК быстрее приходят к норме по сравнению с традиционными методами лечения следующие показатели гомеостаза: прогестерон,

эстрадиол, кортизол, окситоцин, простагландин F2 $\alpha$ ,  $\beta$ -эндорфин, пролактин, серотонин, гистамин, адреналин.

Проведенные исследования по использованию АК для коррекции ЧРД и ДРД подтверждают более высокую их эффективность по сравнению с традиционными методами лечения, что является основанием для применения их в терапевтической практике. Признаками нарушения СДМ в виде ДРД и ЧРД является значительное увеличение концентрации цитокинов и аутоантител к тканевому фактору (FII) в периферической крови рожениц. При этом нарушаются процессы иммунной супрессии, приводящие к угнетению Т-клеточного звена иммунитета, увеличению уровня Ig и снижению содержания IgM. Полученные данные позволяют подбирать медикаментозные средства для профилактики и терапии ДРД и ЧРД с учетом коррекции содержания иммунологических факторов и цитокинов у рожениц с нарушениями СДМ.

#### Литература

1. Миронов Н. В., Хрипунова Г. И. Особенности сократительной функции матки в прелиминарном периоде и методы их регуляции // Акуш. и гинек.— 1983.— № 3.— С. 35–37.
2. Coleman F. H., Rayburn W. F., Burks L. S. et al. Patterns of uterine activity. Using calcium inhibition for correction uterus contraction // J. Reprod. Med.— 1997.— Vol. 42, № 1.— P. 44–48.
3. Перебіг вагітності та пологів при аномаліях родової діяльності / В. С. Адамчук, В. А. Маляр, Д. М. Поличко, В. В. Маляр // Наук. вісник Ужгородського ун-ту, серія «Медицина».— 2000.— Вип. 11.— С. 249–250.
4. Газазян М. Г. Дискоординированная родовая деятельность как проявление «стресса ожидания» // Вест. Рос. ассоц. акуш-гинек.— 1999.— № 4.— С. 38–41.
5. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Годзієва І. М. Ендогенна імунорегуляція вагітності // Інтегр. антропологія.— 2003.— № 2.— С. 20–28.
6. Орчаков В. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения  $\beta$ -адреноблокаторов в комплексной терапии слабости родовой деятельности при гестозах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.— 20 с.
7. Chan K. K., Robinson G., Pipkin F. B. Differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide // J. Soc. Gynecol. Investig.— 1997.— Vol. 4, № 1.— P. 15–21.
8. Петербурзька В. Ф. Підсумки і перспективи наукових досліджень з питань регуляції родової діяльності // Педіатрія, акуш. та гінекол.— 1988.— № 1.— С. 35–38.
9. Жердин Д. П., Торпи Д. Д., Голд Ф. В. Клиническое значение взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и репродуктивной систем у женщин // Междунар. жур. мед. практики.— 1999.— № 12.— С. 23–35.
10. Подпоренко А. Д. Прогнозирование слабости родовой деятельности и ее профилактика в подготовительном периоде к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ташкент.— 1998.— 16 с.
11. Echeverria E., Rocha M. Randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies // Rev. Chil. Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 60, № 2.— P. 108–111.
12. Effects of early augmentation of labour with amniotomy and oxytocin in nulliparous women: a meta-analysis / P. Husslem, F. Vendittelli, I. Krauss, G. Braart // Br. J. Obstet. Gynecol.— 2001.— Vol. 105, № 2.— P. 189–194.
13. A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery / R. K. Bansal, P. C. Goldsmith, Y. He et al. // J. Clin. Invest.— 1997.— Vol. 99, № 10.— P. 2502–2508.
14. Пилипенко О. М., Сиротина Е. А., Батман Ю. А. Індукція родової діяльності препаратом простагландин F2 $\alpha$  // Тези 8-го з'їзду акуш.-гінек. України.— Одеса, 1996.— С. 29–30.

Поступила 19.03.2007