



УДК 618.5–036.3–092:616.43:612.017.1



О.П. Гнатко, Н.О. Захаренко, М.В. Гурська

Ендокринно-імунологічні аспекти формування патологічного преліментарного періоду

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ,
ДЗ «Дорожня клінічна лікарня №2 на станції Київ»
ДТГО «Південно-Західна залізниця»

Ключові слова: гормони, цитокіни, пологова діяльність, фізіологічний преліментарний період, патологічний преліментарний період.

Запорукою фізіологічного перебігу пологового акту є біологічна готовність організму матері і фетоплацентарного комплексу до пологів, що являє собою інший рівень гомеостазу, необхідний для ініціації та розвитку пологової діяльності [3, 18]. Цей процес забезпечують нейроімунно-ендокринні взаємозв'язки у системі мати–плацента–плід з міжклітинною кооперацією за допомогою біологічно активних речовин: гормонів, хемокінів, цитокінів тощо [2, 3, 15, 17].

Основною структурою репродуктивної системи, що відображує наявність біологічної готовності до пологів, є шийка матки. Відомо, що однією з обов'язкових умов фізіологічного перебігу пологів є наявність особливого морфофункціонального стану шийки матки, що визначається терміном «зрілість». Під час трансформації шийки вагітної у шийку, що «готова» до пологів, у тканинах відбуваються комплексні зміни біофізичного, біохімічного, морфологічного і топографо-анатомічного [5, 6, 19]. Шийка матки з щільної замкнутої структури, сформованої переважно з колагенової сполучної тканини, послідовно перетворюється на канал з м'якими гідратованими стінками та поступовим згладжуванням внутрішнього вічка. Дозрівання шийки матки — активний процес перебудови міжклітинного матриксу подібний до тканинного запалення з набряком та деградацією колагену під впливом активованих колагенази та еластази з участю цитокінів [3, 6, 16, 21].

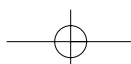
За даними літератури, початок спонтанної пологової діяльності асоціюється зі збільшенням вмісту цитокінів — інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), що продукуються макрофагальною системою. Це стимулює продукцію та активність гідролітичних ферментів і синтез простагландинів, що забезпечує дозрівання шийки матки та ініціацію координованої скоротливої активності матки [2–5, 8].

Макрофаги здатні до секреції трансформуючого ростового фактора бета (ТРФ- β) та ІЛ-10.

ТРФ- β знижує продукцію простагландинів у відповідь на синергічну дію ІЛ-1 і ФНП- α . В експерименті введення ТРФ- β тваринам блокувало пологи, спровоковані введенням ІЛ-1. ІЛ-10 інгібує синтез ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , активований макрофагами [2, 3, 5, 8, 16, 17, 20, 21]. Дослідження рівня ендогенних цитокінів, які продукуються під час вагітності і пологів, є необхідним для визначення їхньої ролі в механізмі допологової структурної перебудови шийки матки та розвитку пологової діяльності, зміна характеру яких може зумовити порушення фізіологічних процесів з формуванням патологічного преліментарного періоду (ППП).

Важливе значення для виникнення пологової діяльності і фізіологічного її перебігу має чутливість міометрія до дії контрактильних речовин. Чутливість рецепторів матки залежить від гормонального тла, який формується співвідношенням стероїдних гормонів (естрогенів і прогестерону) і гормонів білкового походження, які синтезуються плацентою [7, 10, 12]. Найважливішими з них є хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, пролактин. Стероїдні і білкові гормони плаценти відносять до утеротропінів — речовин, які сприяють підготовці матки до пологів (збільшення кількості окситоцинових рецепторів у міометрії, підвищення контрактильної чутливості міометрія до утеротонінів, розм'якшення і дозрівання шийки матки) [10, 15]. Визначення рівня естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну вважається одним з достовірних методів оцінки стану плода і функції плаценти під час вагітності та пологів.

Порушення процесу допологової перебудови клінічно маніфестуються недостатньою біологічною готовністю організму до пологів (незрілою шийкою матки), що може доповнюватися симптомокомплексом ППП — реакції системи мати–плацента–плід, спрямованої на розвиток



пологової діяльності в умовах відсутності біологічної готовності до неї [3, 13]. Патологія входження в пологи зумовлена передчасним «дозріванням» міометрального механізму спонтанної скоротливої активності міоцитів тоді, коли ще не почалися необхідні адаптивні зміни в тканинах шийки матки, морфофункціонально неспроможністю міометрія і шийки матки [1, 9, 13]. Процеси регуляції підготовки до пологів шийки матки і міометрія при ППП відбуваються незалежно один від одного, що призводить до підвищеної збудливості матки, гіпертонусу міометрія при непідготовленій «незрілій» шийці матки [9]. Випередження готовності матки до пологів при незрілій шийці матки формує в подальшому своєрідну скоротливу діяльність матки, що призводить до певних ускладнень у перебігу пологів.

Метою роботи є вивчення ендокринного і цитокінового профілю у жінок з формуванням патологічного прелімінарного періоду та його впливу на стан шийки матки та розвиток пологової діяльності.

Матеріали та методи

Проведено оцінку ендокринного та цитокінового профілю у 140 вагітних у терміні вагітності 38–41-й тиждень. 120 жінок при госпіталізації скаржилися на періодичні переймоподібні болі в нижній ділянці живота та попереково-крижовій ділянці протягом не менше 3 год. Також вивчено рівень гормонів і цитокінів у 20 вагітних з фізіологічною доношеною вагітністю, які скарж не пред'являли.

Для оцінки цитокінового статусу проведено визначення рівня цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ТРФ- β у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з інтервалом у 3 год з моменту появи переймоподібного болю.

Гормональний профіль оцінювали за рівнем стероїдних статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону) та гормонів фетоплацентарного комплексу (хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естріолу) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з інтервалом у 3 год з моменту появи переймоподібного болю.

Через 3 год з моменту появи переймоподібного болю була виділена контрольна група — 20 жінок з нормальною пологовою діяльністю на початку першого періоду пологів. 100 жінкам, що залишилися, дослідження проведені через 6 год. Їх розподілили на дві групи по 50 жінок: із фізіологічним перебігом прелімінарного періоду (II група) та патологічним перебігом прелімінарного періоду (I група). Контрольне дослідження проводили через 9 год переймоподібного болю.

Динамічний контроль активності матки і серцевої діяльності плода проводили із застосуванням зовнішньої кардіотокографії на фетальному моніторі через 3, 6 та 9 год переймоподібного болю.

Стан шийки матки оцінювали за шкалою Бішопа (довжина та консистенція шийки матки, прохідність цервікального каналу, положення шийки матки по відношенню до провідної вісі таза, рівень передлежачої частини) через 3, 6 та 9 год після появи переймоподібного болю.

Проведені гормональні і імунологічні дослідження зіставляли зі ступенем зрілості шийки матки за шкалою Бішопа та характером скоротливої діяльності матки.

Результати та обговорення

Між групами за віком, наявністю генітальної та екстрагенітальної патології і перебігом вагітності суттєвих відмінностей не було. Вік обстежених варіював від 18 до 38 років.

Аналіз результатів, отриманих у жінок контрольної групи, порівняно з показниками другої групи виявив значне підвищення рівня як прозапальних цитокінів: ІЛ-6 (у 3,3 разу), ІЛ-8 (у 2 рази), так і протизапальних: ІЛ-10 (у 2,1 разу), ТРФ- β (у 1,4 разу), що свідчить про їхню участь в ініціації пологової діяльності. У подальшому в контрольній групі відмічено збільшення концентрації ІЛ-6 (у 3,8 разу), ІЛ-8 (у 1,4 разу) на тлі стрімкого зниження рівня ІЛ-10 (у 1,96 разу), ТРФ- β (у 3,78 разу), що пов'язане з активізацією пологової діяльності та з тканинною перебудовою шийки матки під час пологів. У контрольній групі рівень прогестерону становив ($267,24 \pm 22,14$) нмоль/л, естрадіолу — ($79,3 \pm 3,1$) нмоль/л, що близько до даних, отриманих в другій групі.

Дані клінічного спостереження дали змогу виявити у жінок контрольної групи структурні зміни шийки матки, характерні для початку пологів, та за даними кардіотокографії — координовані маткові скорочення з домінуванням скорочень у ділянці дна матки.

В обстежених першої групи порівняно з жінками другої групи через 3 год переймоподібного болю рівні досліджуваних цитокінів були близькими, але через 6 год в другій групі спостерігали стрімке підвищення рівня ІЛ-6 (з ($5,0 \pm 0,3$) до ($18,2 \pm 0,8$) пг/мл, $p < 0,05$), ІЛ-8 (з ($18,0 \pm 0,8$) до ($52,8 \pm 1,7$) пг/мл, $p < 0,05$). Рівень прозапальних цитокінів у першій групі збільшиться через 9 год (з ($5,1 \pm 0,3$) до ($14,2 \pm 0,6$) пг/мл та з ($13,2 \pm 0,7$) до ($39,8 \pm 1,8$) пг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Ці дані, а також наявність у жінок другої групи зрілої шийки матки (оцінка за Бішопом — ($8,7 \pm 0,8$) бала) та координованих маткових ско-



рочень малої амплітудності на тлі нормального базального маткового тонуусу свідчать про фізіологічний перебіг прелімінарного періоду та можливий перехід його у початок пологів.

У жінок з ППП встановлено повільне підвищення рівня ІЛ-6 (з $(12,6 \pm 0,4)$ до $(13,7 \pm 0,5)$ пг/мл, $p < 0,05$), ІЛ-8 (з $(23,9 \pm 0,8)$ до $(39,8 \pm 1,8)$ пг/мл, $p < 0,05$), особливо у період з 6-ої до 9-ої години спостереження. Рівень ІЛ-10 та ТРФ- β мав тенденцію до зниження (з $(78,3 \pm 0,4)$ до $(61,6 \pm 0,6)$ пг/мл та з $(48,8 \pm 0,6)$ до $(38,4 \pm 0,8)$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$) у цей же період. У жінок першої групи порівняно з жінками з фізіологічним прелімінарним періодом спостерігали підвищення рівня прогестерону ($(291,15 \pm 23,27)$ проти $(264,43 \pm 21,76)$ нмоль/л, $p < 0,05$), зниження рівня естрадіолу ($(63,9 \pm 7,1)$ проти $(77,2 \pm 5,3)$ нмоль/л, $p < 0,05$), на тлі «незрілої» і «недостатньо зрілої» шийки матки (оцінка за шкалою Бішопа у середньому становила $(4,6 \pm 1,5)$ бала), що свідчило про затримку структурних змін у шийці матки протягом 6 год, а отже, про недостатню готовність організму до пологів. За 9 год скоротливої діяльності матки відбувалися незначні зміни в процесі «дозрівання» шийки матки (збільшення оцінки за шкалою Бішопа на 1,3 бала). У жінок цієї групи визначали дискоординовані високоамплітудні маткові скорочення на тлі підвищеного базального маткового тонуусу та переважання частоти скорочень у ділянці нижнього сегмента матки.

Естріол є основним показником стану плода в зв'язку з тим, що перед пологами плід продукує близько 9/10 попередників естріолу. Рівень естріолу в першій групі був нижчим, ніж у другій ($(58,8 \pm 6,4)$ проти $(90,12 \pm 5,9)$ нмоль/л, $p < 0,05$). У контрольній групі рівень естріолу становив $(98,17 \pm 10,2)$ нмоль/л.

Плацентарний лактоген серед гормонів білкового походження має провідне значення для розвитку вагітності. Основна біологічна роль плацентарного лактогену полягає в регуляції вуглеводного, ліпідного і білкового обміну в організмі плода. Визначення рівня плацентарного

лактогену виявило підвищення його кількості в першій групі ($(8,4 \pm 0,72)$ мг/л) порівняно з другою групою ($(7,7 \pm 0,81)$ мг/л, $p < 0,05$). У контрольній групі рівень плацентарного лактогену становив $(7,5 \pm 1,1)$ мг/л. Підвищення рівня плацентарного лактогену в першій групі асоціювалося з дещо підвищеною масою плода у жінок з ППП, у середньому — (3760 ± 184) г.

Основна функція хоріонічного гонадотропіну в другому та третьому триместрі вагітності — синтез естрогенів у плаценті. Рівень хоріонічного гонадотропіну мав тенденцію до підвищення в другій групі (14000 мМО/мл) порівняно з першою групою, де його рівень становив 8300 мМО/мл. У контрольній групі рівень хоріонічного гонадотропіну дорівнював 16400 мМО/мл. Зниження вмісту хоріонічного гонадотропіну в першій групі відбувалося на тлі зниження рівня естрогенів і, таким чином, могло спричинити гальмування процесу дозрівання шийки матки у жінок з ППП.

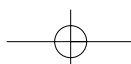
Висновки

Формування патологічного прелімінарного періоду відбувається на тлі недостатньої біологічної готовності організму до пологів або за її відсутності. У вагітних з патологічним прелімінарним періодом виявлено підвищення концентрації прогестерону і зниження рівня естрадіолу на тлі підвищеного вмісту плацентарного лактогену та зниженого рівня естріолу і хоріонічного гонадотропіну, що свідчить про відсутність біологічної готовності організму до пологів та порушення функції фетоплацентарного комплексу.

Патогенетичний механізм порушення процесу до пологової перебудови при ППП може бути пов'язаний з дисбалансом цитокінового профілю. Повільне підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8) та зниження концентрації протизапальних цитокінів (ІЛ-10 та ТРФ- β) не дає змоги при патологічному прелімінарному періоді забезпечити певний ступінь зрілості шийки матки для реалізації програми фізіологічної пологової діяльності.

Література

1. Абрамченко В.В. Патологический прелиминарный период. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 288 с.
2. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б. Цитокины и преждевременные роды // Педиатрия. — 2001. — № 4. — С. 72–77.
3. Грищенко В.И., Юркова О.В., Мурызина И.Ю. Дисбаланс гормонально-цитокінового профиля у беременных с недостаточной биологической готовностью к родам и пути его коррекции // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць.— К.; Луганськ, 2003. — Вип. 10.— С. 60–66.



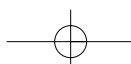


4. Ермошенко Б. Г. Роль лейкоцитарных факторов в подготовке и индукции родов // Морфология. – 2000. – № 2. – С. 7–12.
5. Запорожан В.М., Бажора Ю. І., Годзиева І.М. Ендогенна імунорегуляція вагітності // Інтегративна антропол. – 2003. – № 2. – С. 20–28.
6. Савицкий А.Г. О возможности уточнения степени готовности шейки матки к родам с помощью комплексной сонографической биометрии // Журн. акушерства женских болезней. – 2005. – Т. 54, вып.4. – С. 58–64.
7. Савченко С.Є. Особливості нейрогуморального та гормонального статусу вагітних з патологічним прелімінарним періодом // ПАГ. – 2005. – № 1. – С. 71–74.
8. Сельков С. А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности: Обзор // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, № 6. – С. 604–610.
9. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: МЕДпресс, 2000. – 317 с.
10. Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах - М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 127 с.
11. Фадеева Н.И., Ремнева О.В., Таранина Т.С. Характеристика фетоплацентарного комплекса у женщин с патологическим прелиминарным периодом // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 3. – С. 27–30.
12. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекол. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
13. Чернуха Е.А. Родовой блок: Рук-во для врачей. – 3-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Триада-Х, 2003. – 709 с.
14. Voccaccio C., Jacod S., Kaiser A. Identification of a clinical grade maturation factor for dendritic cells // J. Immunotherapy. – 2002. – Vol. 25. – P. 88–96.
15. Ciray H.N., Backstrom T., Ulmsten U. Steroid hormone effects on intercellular communication between term pregnant human myometrial cells before labor // Biol. Reprod. – 1996. – Vol. 55, N 4. – P. 379–385.
16. El Mmarandy E., Kanayama N., Kanayama N., Halim A. Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 171. – P. 77–83.
17. Hebish G., Granaug A. The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – Vol. 80 – P. 840–848.
18. Jmay M., Tani A., Saito M. Significance of fetal fibronectin and cytokine measurement in the cervicovaginal secretions of women at term in predicting term labor and post-term pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 97, N 1. – P. 53–58.
19. Khoury S., Khotaba M., Korshonov M. Transvaginal evaluation of the cervix before induction of labor // Congress of the European association of Gynecol. and Obstet. – Jerusalem, 1998. – P. 33–34.
20. Marten A., Ziske C., Schottiker B. Interactions between dendritic cells and cytokine-induced killer cells lead to an activation of both populations // J. Immunotherapy. – 2001. – Vol. 24. – P. 502–510.
21. Ogava M., Hirano H., Tsubaki H. et al. The role of cytokines in cervical ripening: Correlations between the concentrations of cytokines and hyaluronic acid in cervical mucus and the induction of hyaluronic acid production by inflammatory cytokines by human cervical fibroblasts // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 179. – P. 105–110.

Е.П. Гнатко, Н.А. Захаренко, М.В. Гурская

Эндокринно-иммунологические аспекты формирования патологического прелиминарного периода

Проведен сравнительный анализ уровня гормонов фетоплацентарного комплекса (эстриола, хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена), стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона) и цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ТРФ-β в начале физиологической родовой деятельности, физиологическом и патологическом прелиминарных периодах. Отмечено, что начало нормальной родовой деятельности, как и отклонение от ее физиологического течения, сопровождается изменением гормонального и цитокинового балансов. Установлены различия в эндокринном и цитокиновом профиле при физиологическом и патологическом течении прелиминарного периода.





O.P. Gnatko, N.O. Zakharenko, M.V. Gurs'ka

**Endocrine-immunological aspects of formation
of the pathologic preliminary period**

The comparative analysis has been held for the placental complex hormones (estriol, chorionic gonadotropin, placental lactogen), steroid hormones (estradiol, progesterone) and cytokines IL-6, IL-8, IL-10, TRF- β in the beginning of physiologic uterine contractions, physiologic and pathologic preliminary periods. It has been marked that the beginning of normal uterine contractions, as well as deviation from physiologic course was accompanied by the change of hormonal and cytokine balance. The different characteristics in endocrine and cytokine profiles have been established during physiologic and pathologic course of preliminary period.

