

УДК 618.5:615.832.9:612.017

© Коллектив авторов, 2013.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

М. И. Антонян, А. А. Щедров, В. В. Лазуренко, Э. В. Горбатовская, О. В. Мерцалова

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет; 61022, Украина, г. Харьков, пр. Ленина, 4; E-mail: merts@ukr.net

NEW ASPECTS TO PROPHYLACTICS OF PREMATURE DELIVERY FOR PREGNANT WOMEN AFTER IN VITRO FERTILIZATION

M. I. Antonyan, A. A. Schedrov, V. V. Lazurenko, E. V. Gorbatovskaya, O. V. Mertsalova

SUMMARY

We have inspected 56 pregnant women after in vitro fertilization (IVF) with a threat of premature delivery who received ozone therapy in combination with immunocorrectors. In two weeks after the end of therapy, we studied the vascular endothelial growth factor, endothelin-1, the level of cytokines. Changes in their concentration in the blood serum pointed to development of the immune and endothelial dysfunction and were markers of premature delivery. The ozone therapy and immunocorrection normalize the endothelial and immune functions and are effective in prevention of premature delivery of pregnant women after IVF.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

М. І. Антонян, А. О. Щедров, В. В. Лазуренко, Е. В. Горбатовська, О. В. Мерцалова

РЕЗЮМЕ

Обстежено 56 вагітних після застосування екстракорпорального запліднення, яким для профілактики передчасних пологів було застосовано озонотерапію в комплексі з імунокоректорами. Вивчено рівень судинного ендотеліального фактору росту, ендотеліну-1 та цитокінів, зміни їх концентрації у сироватці крові свідчить про розвиток імунної та ендотеліальної дисфункції, як факторів розвитку передчасних пологів. Озонотерапія в комплексі з імунокоректорами нормалізує функцію ендотелію та імунологічні показники, що дозволяє своєчасно запобігти передчасним пологам у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключевые слова: преждевременные роды, экстракорпоральное оплодотворение, эндотелиальная дисфункция.

В настоящее время частота бесплодного брака достигает 18,0-20,0%, что является не только медицинской, но и социальной проблемой, учитывая сложившуюся на Украине демографическую ситуацию [1]. В связи с этим возросла необходимость в применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [6, 7]. Течение беременности, полученной в результате применения ЭКО, нередко заканчивается невынашиванием беременности (самопроизвольным абортom или преждевременными родами). Частота преждевременных родов (ПР) составляет 10,0-30,0%, а перинатальная заболеваемость и смертность при данной патологии наблюдается почти у каждого второго новорожденного. Согласно данным литературы, ПР могут быть обусловлены нарушениями гормональной функции плаценты, иммунными расстройствами, изменениями микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе. В последнее время значительное внимание уделяется

роли эндотелия в развитии различной акушерской патологии, который имеет особое значение в обеспечении кровообращения в системе матка-плацента-плод. Кроме того, эндотелий выполняет ряд функций (транспортная, метаболическая, регуляция гемостаза, поддержание тонуса и проницаемости сосудистой стенки), в том числе обеспечивает гемодинамическую стабильность тканевого обмена [8].

При этом формирование и функционирование сосудистой сети фетоплацентарного комплекса происходит под влиянием множества регулирующих медиаторов, среди которых важная роль принадлежит представителям семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), продуцируемым клетками эндотелия, которые являются медиаторами неопангиогенеза, необходимыми компонентами репродуктивных процессов, эмбрионального развития, формирования плаценты [8]. На сегодняшний день считается, что одним из патофизиологических стимулов дисфункции эндотелия, под которой принято

понимать дисбаланс между факторами вазоконстрикции (эндотелин-1 (ЭТ-1)) и вазодилатации (эндотелиальный фактор вазодилатации – ЭФР (циклический 3', 5'-гуанозинмонофосфат, цГМФ)), является активация эндотелия провоспалительными цитокинами – медиаторами иммунного воспаления, к которым относятся интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО) [3]. Предполагается, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) может обеспечивать потенциальную связь между расстройствами сосудистого тонуса в маточно-плацентарном комплексе и развитием ПР [4, 6]. Однако взаимоотношения эндотелиальных факторов и ПР в клинических исследованиях не изучались, поэтому изучение роли эндотелиальных факторов при ПР и их связь с иммунологическими и гормональными показателями следует считать актуальным, а поиск методов лечения и профилактики данной патологии – перспективным с клинической и научно-исследовательской точки зрения.

Традиционная профилактика ПР заключается в назначении больших доз гормональных препаратов (прогестерон, токолитики, кортикостероиды и др.), которые могут отрицательно влиять на состояние беременной и развитие плода, поэтому поиск новых подходов к ведению беременности после ЭКО является актуальной проблемой современного акушерства. В настоящее время в медицинской практике широко применяются иммунокорректоры и озонотерапия, которая оказывает положительное влияние на различные звенья патогенеза при различной акушерской патологии [2, 3, 5].

Целью данной работы явилось уточнение патогенеза и разработка современных профилактических мер преждевременных родов у беременных после экстракорпорального оплодотворения с использованием озонотерапии и иммунокорректоров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на базе Харьковского областного клинического перинатального центра было обследовано 96 беременных, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 76 беременных после ЭКО, 20 женщин с физиологическим течением беременности составили контрольную группу. В зависимости от метода профилактики беременные после ЭКО были разделены на 2 группы: 40 женщин получали для профилактики ПР иммунокоррекцию и озонотерапию (основная группа) и 36 беременных, которым было назначено традиционное лечение после ЭКО с использованием больших доз гестагенов и токолитиков (группа сравнения). В настоящее время доказано, что полиоксидоний является препаратом, который помимо иммуностимулирующего действия обладает дезинтоксикационными и антиоксидантными свойствами. Полиоксидоний положительно влияет на все звенья защиты организма от чужерод-

ных агентов, нормализуя показатели иммунитета [4]. Полиоксидоний назначали в виде ректальных свечей (по 1 свече на ночь в течение 10-14 дней). Озонотерапия проводилась в виде в/в введения 200 мл озонированного физиологического раствора в течение 10 дней (через день). Озонирование физиологического раствора проводилось с использованием аппарата «ОЗОН-УМ» (Харьков).

Всем беременным проводилось определение фетометрических показателей на ультразвуковом аппарате Aloka 1100 Flexus (Япония), доплерометрию осуществляли на аппарате Medison (Корея) в соответствии со скрининговыми программами, определялся биофизический профиль, проводилась кардиотокография.

Исследование иммунного статуса включало изучение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, популяцию В-лимфоцитов и естественных киллеров (NK), которые определяли с помощью реакции непрямо́й поверхностной иммунофлюоресценции (Сорбент-ЛТД, Москва). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли как соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров, определение уровня циркулирующих иммунных комплексов проводили спектрофотометрическим методом. Уровень иммуноглобулинов основных классов G, A, M в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini. Определение ЭТ-1, цГМФ, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО проведено всем обследованным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов ELIZA System Amersham Pharmacia Biotech (Великобритания). Содержание sFAS, сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили по критерию Стьюдента-Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе течения беременности у обследованных женщин было выявлено, что после проведенной озонотерапии в сочетании с иммунокорректором симптомы угрожающих ПР наблюдались у 7 (17,5%) пациенток, в то время как число беременных с признаками угрозы преждевременных родов, получавших традиционное лечение, составило 21 (58,3%) ($p < 0,05$), что подтверждалось данными клинического и ультразвукового исследования (сегментарные сокращения миометрия, укорочение шейки матки). В дальнейшем ПР произошли в сроке 30-35 недель у 3 (7,5%) беременных основной группы и у 10 (27,7%) – группы сравнения ($p < 0,05$).

Среди различных осложнений беременности у женщин, получавших традиционное лечение, плацентарная дисфункция наблюдалась в 3,2 раза чаще, а синдром задержки роста плода – в 2,7 раза чаще, чем у беременных основной группы ($p < 0,05$).

Состояние внутриутробного плода оценивали с помощью кардиотокографии (КТГ), патологический характер которой был выявлен у 28 (77,8%) беременных, получавших традиционное лечение. После проведения курса озонотерапии нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы плода обнаружено только у одной беременной (2,5%). Показатель общей оценки биофизического профиля плода (БФП) у беременных основной группы составил $10,5 \pm 0,1$ баллов, достоверно не отличаясь от показателей контрольной группы ($11,8 \pm 0,2$ баллов). У беременных после традиционного лечения БФП ($8,6 \pm 0,2$ баллов) был достоверно снижен в основном за счет степени зрелости плаценты и объема околоплодных вод ($p < 0,05$). При оценке состояния новорожденных следует отметить, что в основной группе в удовлетворительном состоянии родилось 36 (90,0%) детей в отличие от группы сравнения, где асфиксия новорожденных наблюдалась у 9 (25,0%) ($p < 0,05$).

При изучении иммунологических показателей у беременных после ЭКО с угрозой ПР было выявлено повышение общего количества Т-лимфоцитов (СД3+), Т-хелперов (СД4+), Т-супрессоров (СД8+), снижение числа В-лимфоцитов, IgG ($7,3 \pm 0,2$ г/л) и IgA ($1,8 \pm 0,3$ г/л), усиление продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 ($67,5 \pm 5,4$ пг/мл), ИЛ-6 ($6,2 \pm 0,8$ пг/мл) и TNF ($61,4 \pm 3,2$ пг/мл), повышение маркеров апоптоза sFAS ($6,8 \pm 0,5$ нг/мл) по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,05$). При изучении эндотелинового статуса было выявлено: СЭФР в среднем составил $563,8 \pm 29,1$ пкг/мл ($p < 0,05$), эндотелин-1 – $19,3 \pm 2,8$ нг/мл ($p < 0,05$), цГМФ – $3,2 \pm 0,1$ нмоль/л ($p < 0,05$), нитриты – $0,78 \pm 0,03$ мкмоль/л, нитраты и нитриты – $27,9 \pm 3,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$ по сравнению с контролем. При этом наблюдалась достоверная отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и цГМФ ($r = -0,42$). Исследование взаимосвязи между содержанием ЭТ-1 и провоспалительными цитокинами, а также между уровнем цГМФ и цитокинами у женщин с угрозой преждевременных родов показало наличие достоверной корреляционной связи между исследуемыми показателями: ЭТ-1 и ИЛ-1 ($r = +0,40$), ЭТ-1 и ИЛ-6 ($r = +0,39$). При анализе наличия корреляционной зависимости между функциональной активностью эндотелия и показателями активности маркеров иммуновоспаления у беременных с угрозой ПР было обнаружено, что у данной категории больных наблюдалось наличие достоверной отрицательной корреляционной связи между уровнем ЭТ-1 и цГМФ ($r = -0,30$), а также содержанием ИЛ-1 и ИЛ-6 ($r = -0,35$).

Через 2 недели от начала проведенного лечения у женщин основной группы позитивно менялись иммунологические показатели – уровень Т-хелперов (СД4+), Т-супрессоров (СД8+), содержание IgG и

IgA. Цитокиновый профиль соответствовал контрольным цифрам и достоверно отличался от показателей группы сравнения: ИЛ-1 – $32,3 \pm 2,8$ пг/мл, ИЛ-6 ($2,9 \pm 0,7$ пг/мл) и TNF ($29,5 \pm 2,2$ пг/мл), $p < 0,05$. Обращает на себя внимание значительное снижение уровней эндотелина-1 ($2,7 \pm 0,6$ нг/мл), СЭФР ($75,3 \pm 8,5$ пкг/мл), повышение цГМФ ($6,1 \pm 1,2$ нмоль/л) у беременных, получавших озонотерапию, что способствовало нормализации функции сосудов, предупреждению вазоспазма и восстановлению локальной гемодинамики.

Результаты обследования женщин основной группы были расценены как нарушение ангиогенеза, сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией и нарушениями иммунного статуса, что в дальнейшем подтвердилось клиническим и ультразвуковыми данными угрозы ПР. Комплексное лечение с применением озонотерапии и иммунокорректора полиоксидония достоверно улучшило показатели КТГ и БФП за счет повышения количества баллов по ряду параметров, таких как нестрессовый тест, дыхательные движения плода, двигательная активность и тонус плода, что свидетельствует о положительном влиянии комплексной терапии на состояние внутриутробного плода, что происходит, по-видимому, за счет улучшения иммунологических показателей крови у беременной, насыщения кислородом крови матери и плода.

Формирование эндотелиальной дисфункции является одним из механизмов развития нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Известно, что эндотелий выполняет транспортную, метаболическую функцию, также участвует в регуляции гемостаза, поддержании тонуса и проницаемости сосудистой стенки. Доказано, что эндотелин-1, цГМФ, нитриты и нитраты, которые синтезируются эндотелиальными клетками, являются также регуляторами тонуса сосудов [5, 8]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при угрозе ПР, по-видимому, можно рассматривать как фактор повреждения эндотелия сосудов, предположительно провоспалительные цитокины могут угнетать или извращать сосудистые реакции посредством разнообразных механизмов. Увеличение уровня ИЛ-6 в крови беременных с угрожающими ПР можно объяснить избыточной активацией симпатoadренальной системы и ассоциированной с ней элевацией плазменного цАМФ. Вместе с тем известно, что некоторые цитокины способны модулировать уровень продукции нейромедиаторов.

Таким образом, предложенный метод озонотерапии и иммунокоррекции, направленный на профилактику преждевременных родов, позволяет улучшить течение беременности, снизить число осложнений как для матери, так и для плода путем нормализации нарушенных звеньев регуляторных механизмов эндотелиальной системы и иммуноло-

гического гомеостаза у беременных. Применение озонотерапии патогенетически обусловлено и дает возможность системно влиять на регулирующие системы сократительной деятельности матки у женщин, беременность у которых получена после применения ЭКО. Доказанное ранее противовоспалительное и антигипоксическое действие озонотерапии снижает риск возникновения осложнений при его использовании, а отсутствие противопоказаний позволяет без ограничений применять медицинский озон в акушерской практике.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе развития преждевременных родов у беременных после ЭКО важную роль играют изменения в иммунном и эндотелиальном статусе, нарушения которых могут способствовать недонашиванию беременности.

2. Применение озонотерапии в сочетании с иммунокорректором является патогенетическим лечением и способствует оптимизации течения гестационного процесса после ЭКО, снижению числа преждевременных родов.

Перспективы дальнейших исследований: изучение взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с показателями нейрогуморальной регуляцией гестационного процесса у беременных после ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесплодный брак : практическое руководство / Под ред. В. К. Чайки. – Донецк : ЧП «Лавис», 2012. – 384 с.
2. Кузнецова Л. В. Полиоксидоний – иммуно-

модулирующий препарат нового поколения (обзор литературы) / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, Е. В. Высочин // Украинський медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 195–202.

3. Озонотерапия в акушерско-гинекологической практике : методические указания для врачей / Харьковский гос. мед. университет ; сост. В. И. Грищенко, В. С. Лупояд, В. В. Ганичев. – Харьков-ХГМУ, 2005. – 20 с.

4. Павлов К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 11–16.

5. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии / А. М. Абубакирова, Т. А. Федорова, Т. С. Фотеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 54–57.

6. Сухих Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

7. Юзько О. М. Використання допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя / О. М. Юзько, Н. Я. Жилка, Т. А. Юзько // Зб. наук. праць Асоц. акуш-гінек. України. – К. : Інтермед., 2008. – С. 464–467.

8. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. – 2011. – Vol. 155. – P. 1–5.