

На правах рукописи

ЛОЖКИНА ЛАРИСА РАСИЛЕВНА

**ВЕДЕНИЕ И ТЕРАПИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ У
ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ
ГЕМАТОМОЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.01 - акушерство и гинекология

Уфа – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: **Сахаутдинова Индира Венеровна**

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Базина Марина Петровна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедры акушерства и гинекологии ИПО.

Кравченко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедры акушерства и гинекологии ДПО.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://www.bashgmu.ru/dissertatsii/>

Автореферат разослан «_____» 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Валеев Марат Мазгарович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Невынашивание беременности — это прерывание беременности в любом сроке от момента зачатия. Невынашивание беременности чаще встречается в раннем и позднем репродуктивном возрасте. (Торчинов А.М. и др., 2014).

По современным представлениям невынашивание беременности составляет 15-20% (Сидельникова В.М., 2007). Данное состояние – не только акушерско-гинекологическая проблема. Оно влияет на прирост народонаселения, отрицательно влияет на показатели педиатрической службы, негативно отражается на репродуктивной функции женщины.

Большая часть (75-80%) репродуктивных потерь приходится на первый триместр беременности (Доброхотова Ю.Э., 2016).

Многие исследователи считают, что выкидыш на ранних сроках, обусловлен «генетическим сбросом» и является результатом естественного отбора. Большой процент самопроизвольных прерываний беременности свидетельствует об отсутствии достаточно эффективных методов лечения и возможностей прогнозирования невынашивания беременности (Сидельникова В.М., 2013).

Одним из важных критериев прогнозирования течения беременности на ранних сроках является локализация и размеры ретрохориальной гематомы (РГ). Подобное осложнение является мультифакториальным, в патогенезе которого задействовано множество компонентов. По мнению Торчинова А.М. одной из основных причин развития ретрохориальной гематомы является возникновение иммунологического конфликта в системе «матери и плода», вследствие активации иммуномодулирующих механизмов, за счет повышающего уровня прогестерона.

Обнаружение РГ до 6 недели гестации является грозным признаком так как в 33,3-50% случаях наблюдается потеря беременности на ранних сроках. Сочетание большого объёма гематомы с ее корпоральным расположением и отставанием развития эмбриона от нормативных параметров на 10 и более

дней (Мартиросян Н.Т., 2008; Торчинов А.М., 2014) считается самым неблагоприятным.

По мнению отечественных ученых (Тетруашвили Н.К., 2012, Сидельникова В.М., 2008), интерес у исследователей к вопросу о роли цитокинов при беременности, как при физиологическом течении, так и при угрозе ее прерывания возрастает с каждым годом. Система цитокинов участвует в процессе межклеточных взаимодействий в слизистой оболочке матки, за счет эндокринного воздействия на систему, а также она ответственна за регуляцию процессов инвазии трофобласта. По мнению Сухих Г.Т., 2012, цитокины обеспечивают слаженную работу эндокринной и иммунной систем, участвующих в активации гормонов, отвечающих за пролонгирование беременности.

Одной из теорий работы иммунной системы организма при беременности является гипотеза о переключении иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа. Цитокины, которые выделяют Т-хелперы оказывают токсическое действие на эмбрион и препятствуют адекватной инвазии трофобласта. Выделение большого количества цитокинов приводит к усиленной работе протромбиназы, что приводит к появлению тромбозов, инфарктов трофобласта и его отслойки, и как следствие, к выкидышу в I триместр

Как известно, основным гормоном беременности – это прогестерон. В формировании адекватного иммунного ответа в 1 триместре беременности отведена прогестерону. Лимфоциты беременной женщины под воздействием прогестерона высвобождают протеин – прогестерон - индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), основной задачей которого является усиление иммуномодулирующего и антиабортного эффекта прогестерона. Последующие процессы иммунологического распознавания беременности с активацией иммунной системы матери запускают процессы одновременной активацией рецепторов прогестерона в плацентарных лимфоцитах и клеток

CD8+ (Szekeres-Bartho J., Faust Z., 1996). При достаточном уровне прогестерона эти клетки синтезируют ПИБФ. Действие прогестерона, направленное на пролонгирование беременности через продукцию цитокинов. ПИБФ регулирует уровень секреции цитокинов за счет активированных лимфоцитами, смещая баланс в сторону Т- супрессоров (Szekeres-Bartho J., Faust Z., 1996). Данные процессы изучены недостаточно, о чем свидетельствует противоречивость результатов.

Перед практическими врачами стоят задачи поиска новых доклинических признаков для прогнозирования возможных осложнений течения беременности и разработки действенных алгоритмов профилактики и лечения.

Литературные данные, касающиеся алгоритмов лечения неоднозначны, в том числе и экзогенного прогестерона для сохранения беременности (Сидельникова В.М., 2003,2007,2008; Радзинский В.Е.,2004,2005,2007,2008 и др.).

Особую группу составляют первобеременные. По мнению Радзинского В.Е.2008г., большинство исследователей считают, что терапия, направленная на сохранение беременности у данной категории женщин, является неоправданной.

Вместе с тем, работ, посвященных обсуждению вопросов, касающихся иммуномодулирующего действия экзогенного прогестерона, его влияния на динамику изменения цитокиновую динамику в лечение терапии ретрохориальных гематом на ранних сроках гестации у первобеременных на изучено недостаточно, что и определяет цель нашей работы.

Целью настоящего исследования: улучшение результатов лечения угрозы прерывания беременности у первобеременных с ретрохориальной гематомой с учётом динамического анализа цитокинового профиля.

Задачи исследования:

1. На основании комплексного клиничко–лабораторного обследования выявить группы риска среди первобеременных по развитию угрозы

прерывания беременности в ранние сроки.

2. Провести сравнительный анализ цитокинов, возможных маркеров угрозы прерывания беременности на ранних сроках – Th1–опосредованного провоспалительного иммунного ответа [ИНФ- α , ИНФ- γ] и Th2–опосредованного регуляторного иммунного ответа [IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1, IL-1 β , IL-6], с оценкой их межсистемного взаимодействия у первобеременных основной и контрольной групп.

3. Оценить диагностическое и прогностическое значение определения уровня цитокинов в качестве предположительных маркеров у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках [4-7 недель беременности] до и после проведенного лечения и у женщин с физиологически протекающей беременностью.

4. Оценить эффективность и обоснованность назначения прогестероновой поддержки, направленной на пролонгирование беременности на ранних сроках у первобеременных женщин с угрозой и ретрохориальной гематомой.

Научная новизна исследования. Разработана научная идея, обогащающая концепцию терапии невынашивания беременности, получены приоритетные данные, расширяющие существующие представления о патогенезе репродуктивных потерь, на основании исследования цитокинового каскада при ретрохориальной гематоме. Установлено, что наличие в анамнезе у первобеременных женщин, перенесенных хронических воспалительных заболеваний, повышенный инфекционный индекс, являются факторами риском развития угрозы.

Проведено изучение широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых тканью плаценты на ранних сроках при осложненной и физиологически протекающей беременности. Показана роль разных цитокинов и их межсистемного

взаимодействия у первобеременных с физиологически развивающейся беременностью и при угрозе самопроизвольного прерывания.

Проведен анализ корреляционных связей продукции цитокинов на ранних сроках беременности. Выявлены особенности продукции иммунопатогенетически важных цитокинов [ИФ- γ и ИЛ-10] при угрозе прерывания.

Установлено, что применение прогестерона влияет на соотношение Th1 и Th2–опосредованного иммунного ответа, блокирует воспалительный процесс, тем самым, вызывая сдвиг провоспалительной реакции в сторону Th2 парадигмы, при этом вероятность сохранения беременности возрастает.

Впервые определено, что комбинированная схема лечения, включающая прогестерон, изменяет структуру внутренних корреляционных соотношений показателей цитокинового профиля, приближая ее на 65% к структуре взаимосвязей при нормальной беременности.

Доказана и иммунопатогенетически обоснована необходимость назначения прогестерона в лечении грозы прерывания у первобеременных подтвержденной ретрохориальной гематомой.

Практическая значимость. Разработан, научно обоснован и внедрен в практику здравоохранения алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у первобеременных с ретрохориальной гематомой, направленный на пролонгирование беременности. Доказана перспективность использования предложенного алгоритма поэтапного, дифференцированного оздоровления первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой в зависимости от показателей цитокинового каскада, обеспечивающего течение беременности.

Полученные данные имеют большую практическую ценность и могут быть использованы практическими врачами, акушерами–гинекологами для улучшения результатов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Важным патогенетическим звеном при угрозе прерывания беременности у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой

является выраженный дисбаланс в системе цитокинов. Наблюдается смещение цитокинового баланса в сторону активации Th1–опосредованного иммунного ответа (ИНФ- α , ИНФ- γ) и подавление Th2–опосредованного иммунного ответа со снижением уровня регуляторных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1).

2. Экзогенный прогестерон (дидрогестерон), обладает иммуномодулирующим действием, подавляя Th1–опосредованный провоспалительный иммунный ответ и активизирует Th2–опосредованный регуляторный иммунный ответ, что обосновывает его применение при угрозе прерывания у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой.

3. Внедрение предложенного научно обоснованного алгоритма лечебно-диагностических мероприятий у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой, направленный на пролонгирование беременности способствует ее доношиванию у 97.5% [$p > 0,05$].

Степень достоверности. Достоверность и обоснованность научных положений определяется достаточным объемом проведенных клинических наблюдений и исследований, современными информативными методами, статистической обработкой полученных результатов. Полнота и глубина собственных клинических наблюдений, адекватная статистическая обработка результатов исследований в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, на основе полученных результатов исследования.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программ Statistica 8.0. Проверку распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка.

Для описания групп использованы медиана и межквартильный интервал (интервал между 25- и 75-м перцентилями). Дисперсионный анализ проводили с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

При указании в тексте на увеличение или уменьшение того или иного показателя имеются в виду статистически достоверные различия.

Личный вклад автора. Автором было проведено обследование и лечение 143 пациенток репродуктивного возраста. Все научные положения, представленные в работе, автором получены лично. Автором самостоятельно обследованы и пролечены все пациентки, вошедшие в исследование.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научно–исследовательскую работу кафедры акушерства и гинекологии кафедры №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, в лечебную деятельность Клиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ, ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ ГКБ №18 г. Уфы.

Апробация работы. Наиболее значимые результаты работы доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» с образовательным семинаром «Инновации в акушерстве и гинекологии с позицией доказательной медицины» (Уфа, 2017); на международной научно-практической конференции «Новшества в медицине и фармакологии» (Тюмень, 2016); XV Всемирном конгрессе по репродукции человека (Берлин, 2015); IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); Международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 2014); общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014).

Публикации. Материалы по теме диссертации опубликованы в 6 научных работах, в том числе в 4 статьях ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста. Написана в традиционном стиле, состоит из введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы содержит 251 литературных источников, из них 100 – зарубежных, 151- на русском языке. Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 6 рисунками.

Особая благодарность д.м.н., профессору кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России Азнабаевой Л.Ф. и руководителю лаборатории ФГБОУ ВЦГПХ Минздрава России Курчатовой Н.Н.

Содержание работы

Для выполнения поставленных задач с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 проведено клиническое исследование, охватившее 143 пациентки за период с 2012 по 2016 год. Пациентки были распределены на две группы. В основную группу включили 87 первобеременных женщин, с клиническими признаками угрозы прерывания и наличием ретрохориальной гематомы подтвержденной данными ультразвукового исследования, которым согласно международным и отечественным стандартам назначался гестаген по стандартной схеме. В контрольную группу вошли 56 первобеременных женщин с физиологическим течением беременности без угрозы прерывания беременности и приема гестагенов. Срок беременности в обеих группах составил от 4 до 7 недель гестации.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 35 лет. Средний пациенток составил $24,7 \pm 5,8$ лет, срок гестации составлял от 4 до 7 недель.

Для определения факторов, которые могут повлиять на формирование угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин, мы проанализировали данные анамнеза беременных женщин.

Возраст наступления менархе составил в промежутке от 11 до 14 лет, при этом регулярный менструальный цикл отметили 85,1% пациенток, длительность в среднем составила $29,4 \pm 0,5$ дня. Ретроспективный анализ

показал высокую частоту инфекций мочеполовой системы. По частоте встречаемости на первом месте находятся кандиды у 87,4%, на втором месте - гарднереллы- 75,3% случаев, третье место занимают уреоплазмы- 42,9%. Полученные данные позволяют рассматривать наличие хронической урогенитальной инфекции фактором риска в развитии угрозы прерывания у первобеременных.

При поступлении в стационар у пациенток с угрозой выкидыша в 100% случаев имелся эхо-признак – присутствие ретрохориальной гематомы.

По ультразвуковым данным, нами в исследовании оценивалась структура и степень васкуляризации желтого тела (ЖТ), так как функциональное состояние ЖТ играет важную роль в пролонгировании беременности. В таблице 1 представлена характеристика структуры ЖТ у пациенток основной и контрольной групп.

Таблица 1 - Характеристика ЖТ беременности в основной и контрольных группах

Параметры	I группа до лечения (n=56)	II группа (n=87)
Диаметр ЖТ, мм	12,9±0,2	15,8±0,3
Толщина стенок, мм	1,2±0,2	2,1±0,3
Индекс резистентности	0,62±0,04	0,48±0,03

Из представленной таблицы следует, что у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности размеры ЖТ меньше у пациенток в контрольной группе. Кроме того, обращает на себя внимание структура ЖТ: в контрольной группе она представляла собой неоднородное образование с выраженной васкуляризацией, в группе пациенток с угрозой прерывания ЖТ было в виде кистозной полости, с единичными цветовыми локусами.

По ультразвуковым данным определяли объем, структуру и локализацию ретрохориальной гематомы до начала терапии и на фоне лечения. При первичном обращении до назначения лечения ретрохориальная гематома представляла собой анэхогенное включение, без эхо-признаков

организации. По расположению у 31,55 % (18) пациенток отмечалось полюсное расположение, у 68,45% (38) - пристеночно. Размер ретрохориальной гематомы до лечения составил в среднем $5,9 \pm 0,7$ мл.

На фоне проводимой терапии проводилось повторное ультразвуковое исследование, отмечалась тенденция к организации и уменьшению размеров ретрохориальной гематомы. Через 10 дней лечения уменьшение объема гематомы до 2 мл у 47 (83,93%) случаев, и полное рассасывание у 9 (16,07%) пациенток.

Особенности цитокиновой регуляции были исследованы у 56 первобеременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст женщин составил $24,7 \pm 5,8$ лет (от 18 до 35). Изучалась способность клеток цельной крови к спонтанной и митогениндуцированной (ФГА) продукции цитокинов Th1 (ИНФ- α , ИНФ- γ) и Th2 пути стимулирующим (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительным (ИЛ-10 и рецептор антагониста ИЛ-1 – РАИЛ-1) действием.

Развитие беременности с физиологическим течением сопровождалось изменением продукции цитокинов. Выявлена активация спонтанной продукции в отношении ИЛ-6, ИФ- γ и снижение ИЛ-1 β (рис.1).

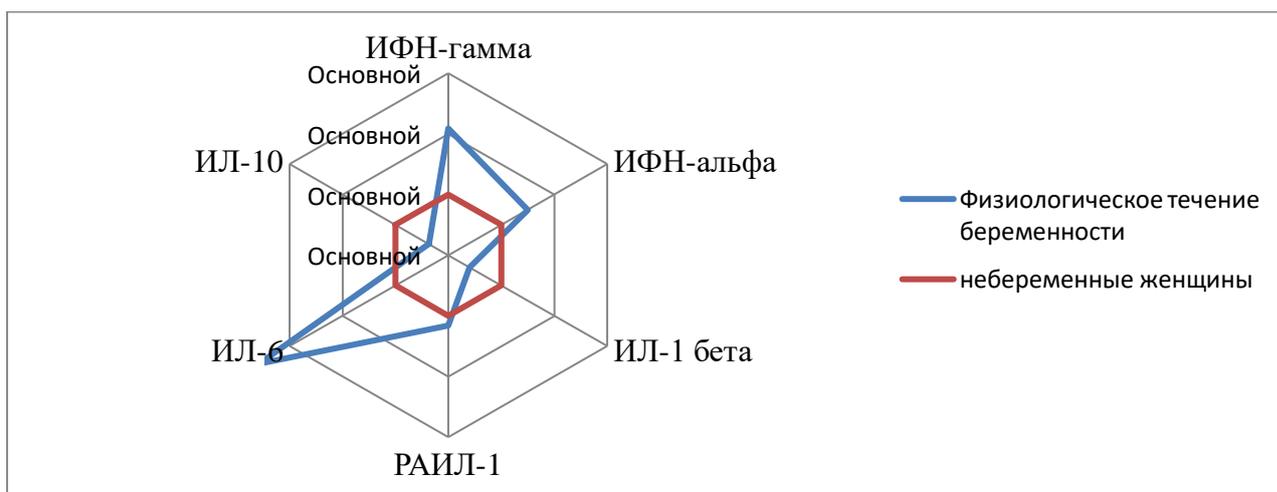


Рисунок 1 - Спонтанная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности с физиологическим течением

Анализ корреляций показателей выявил взаимосвязь цитокинов, обеспечивающих развитие Th2 пути иммунного реагирования (таблица 2). Выявлены прямые корреляционные связи спонтанной продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β и рецепторного антагониста РАИЛ-1 (цитокины Th2 пути). Показатели индуцированной продукции свидетельствовали о наличии прямой корреляции ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-1 β без значимости РАИЛ-1, что характеризует направленность цитокиновой регуляции по гуморальному пути. Отмечалось наличие прямой корреляции показателей провоспалительного цитокина РАИЛ -1 лишь с ИФ- γ , что можно расценить как переключение с Th1 пути на Th2.

Таблица 2 - Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с физиологическим течением беременности

Цитокины	Цитокины					
	ИФ- α	ИФ- γ	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-10	РАИЛ -1
Спонтанная продукция						
ИФ- α						
ИФ- γ					0,48	
ИЛ-1 β				0,82	0,53	0,72
ИЛ-6			0,82		0,63	0,71
ИЛ-10		0,48	0,53	0,63		0,44
РАИЛ -1			0,72	0,71	0,44	
Индуцированная продукция						
ИФ- α				0,49		
ИФ- γ					0,52	0,42
ИЛ-1 β					0,45	
ИЛ-6	0,49				0,43	
ИЛ-10		0,52	0,45	0,43		
РАИЛ -1		0,42				

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p < 0,0$

Оценка показателей индуцированной продукции показала разнонаправленные изменения – повышалась способность к синтезу провоспалительных цитокинов ИЛ-10 и РАИЛ-1 и снижалась в отношении медиаторов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (рис.2).

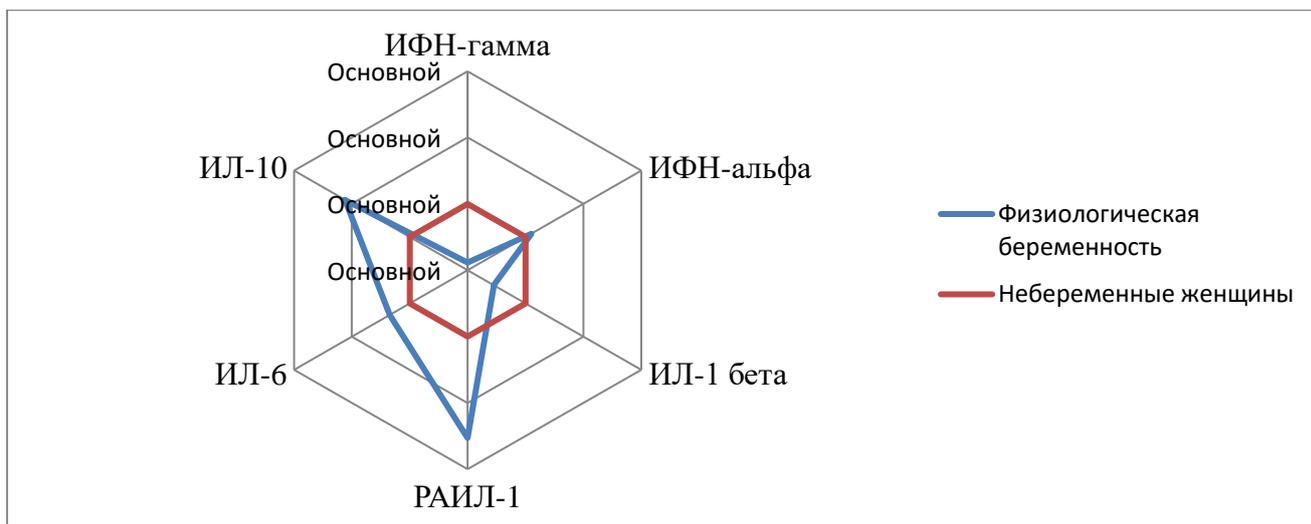


Рисунок 2 - Индуцированная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности с физиологическим течением

Оценка параметров цитокиновой сети через 10 дней показала отсутствие статистически значимых изменений (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика цитокинового профиля у первобеременных женщин с физиологической беременностью в динамике через 10 дней (Me (25-75%))

Показатели (пг/мл)	Исследуемые группы		
	Первобеременные женщины с физиологическим течением беременности (n=87)		Небеременные женщины (n=30)
	Первое обследование	Через 10 дней	
ИЛ-10 спонт	4,39 (1,88-6,66)	2,93 (2,33-5,67)	12,00 (1,00-20,50)
ИЛ-10 индуц	415,25 (289,05-544,68)*	399,00 (202,60-545,20)*	196 (60,02-325,06)
ИС ИЛ-10	93,62 (56,53-193,04)*	95,63 (29,49-208,73)*	16,33 (12,07-116,8)
ИЛ-6 спонт	15,07 (6,11-119,83)*	15,42 (5,66-59,69)*	4,21 (1,2-8,9)
ИЛ-6 индуц	10500 (7594,75-12110,00)	8796,00 (4778,0-13770,0)	7769,89 (4369,4-8123,5)
ИС ИЛ-6	507,13 (70,19-1551,09)	266,27 (136,59-1714,72)	703,01 (62,15-952,3)
ИЛ-1 β спонт	5,06 (1,58-22,99)*	7,01 (3,47-11,01)	12,56 (7,35-14,02)
ИЛ-1 β индуц	717,05 (436,65-1776,50)*	536,50 (249,30-1282,0)*	1589,21 (698,58-2589,32)
ИС ИЛ-1 β	97,07 (25,68-368,39)	95,31 (25,68-368,39)	143,21 (35,65-465,91)
ИФ - γ спонт	13,77 (8,75-23,70)*	16,43 (11,97-22,18)*	6,58 (1,32-9,58)
ИФ - γ индуц	197,70 (102,80-355,50)*	130,6 (85,33-325,30)*	1658,2 (281,36-5823,45)

Продолжение таблицы 3

ИС ИФ- γ	11,99 (7,05-26,05)*	7,59 (4,42-21,73)*	212,35 (140,05-2556,31)
ИФ- α спонт	1,07 (0,41-3,44)	1,22 (0,57-2,66)	0,2 (0-3,21)
ИФ- α индуц	1,37 (0,62-3,49)	1,60 (0,62-2,23)	1,25 (1,02-3,05)
ИС ИФ- α	0,90 (0,31-3,34)	1,27 (0,43-2,68)	5,62 (0,89-15,36)
РАИЛ-1- спонт	661,35 (304,35-1075,75)	519,80 (326,7-782,50)	570,12 (299,3-1156,35)
РАИЛ-1- индуц	6505,0 (5335,0-10400,0)*	8130,00 (4600,0-10385,0)	2568,75 (1119,6-21156,5)
ИС РАИЛ-1	13,58 (4,44-22,19)*	12,94 (8,32-28,62)*	5,78 (2,63-10,78)

Примечание: * - показатели отличаются от данных группы небеременных женщин со статистической достоверностью $p < 0,05$ (Манн-Уитни U тест).

В то же время анализ корреляционных связей показателей цитокинов свидетельствовали об исчезновении имеющихся ранее корреляций с показателями спонтанной продукции интерферонов (ИФ- α и ИФ- γ) (таблица 4).

Тогда как показатели индуцированной продукции свидетельствовали об увеличении роли противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 в цитокиновой регуляции.

Полученные данные свидетельствуют о развитии уже на ранних сроках беременности (4-7 недель) особенностей цитокиновой регуляции. Во-первых, развитие беременности с физиологическим течением сопровождается активацией противовоспалительной сети цитокинов (РАИЛ-1 спонт. и индуц. и ИЛ-10 индуц.) и угнетением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β спонт и индуц. и ИФ- γ индуц.). Во-вторых, имеются признаки сформированной на ранних сроках беременности активации клеточного пути иммунного ответа (ИФ- γ спонт.) с последующим его угнетением (ИФ- γ индуц.) и переключением направленности по гуморальному пути (ИЛ-10 индуц. и ИЛ-6 спонт.).

Таблица 4 - Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с физиологическим течением беременности в динамике через 10 дней

Цитокины	Цитокины					
	ИФ- α	ИФ- γ	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-10	РАИЛ -1
Спонтанная продукция						
ИФ- α						
ИФ- γ						
ИЛ-1 β				0,67	0,67	0,54
ИЛ-6			0,67		0,7	0,57
ИЛ-10			0,67	0,7		0,43
РАИЛ -1			0,54	0,57	0,43	
Индукцированная продукция						
ИФ- α						
ИФ- γ			0,48	0,54	0,59	0,66
ИЛ-1 β		0,48		0,59	0,71	0,55
ИЛ-6		0,54	0,59		0,72	0,76
ИЛ-10		0,59	0,71	0,72		0,82
РАИЛ -1		0,66	0,55	0,76	0,82	

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p < 0,05$;

Жирным шрифтом представлены данные, появившиеся в динамике через 10 дней.

У первобеременных пациенток с угрозой выкидыша отмечалась схожесть изменений продукции регуляторных цитокинов, характерных для физиологического течения (рис.3, 4).

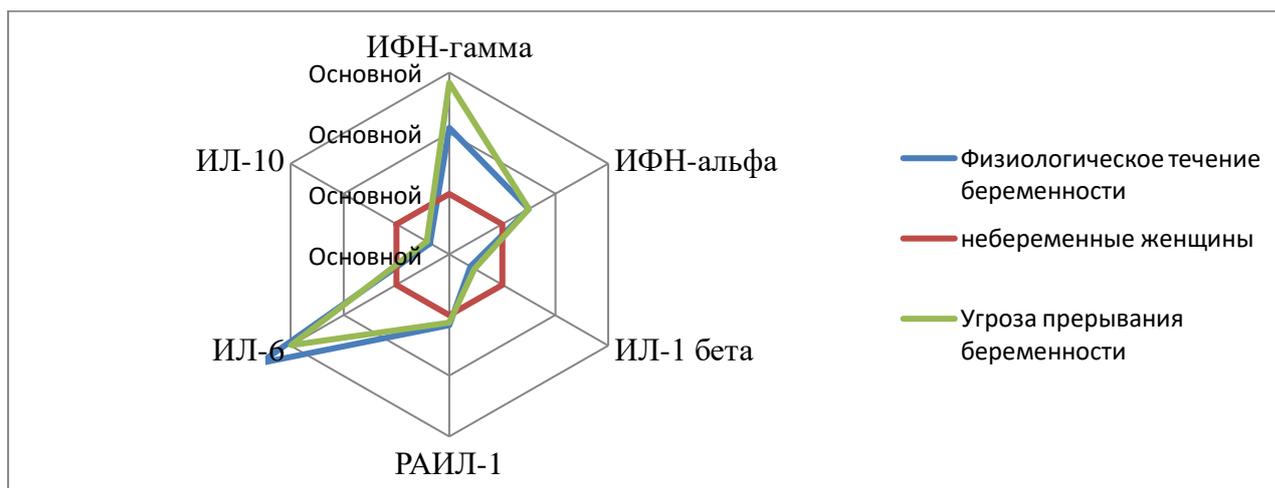


Рисунок 3 - Спонтанная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности при угрозе прерывания

Однако были выявлены особенности относительно иммунопатогенетически важных цитокинов (ИФ- γ и ИЛ-10). Так, отмечалась еще более выраженная активация спонтанной продукции в отношении ИФ- γ (до 18,61 (15,12-32,36) пг/мл по сравнению с 13,77 (8,75-23,70) пг/мл при физиологической беременности ($p=0,27$) и при отсутствии беременности 6,58 (1,32-9,58) пг/мл ($p<0,05$; Манн-Уитни U тест).

Оценка показателей индуцированной продукции показала статистически значимо сниженную продукцию ИЛ-10 (рис.4).

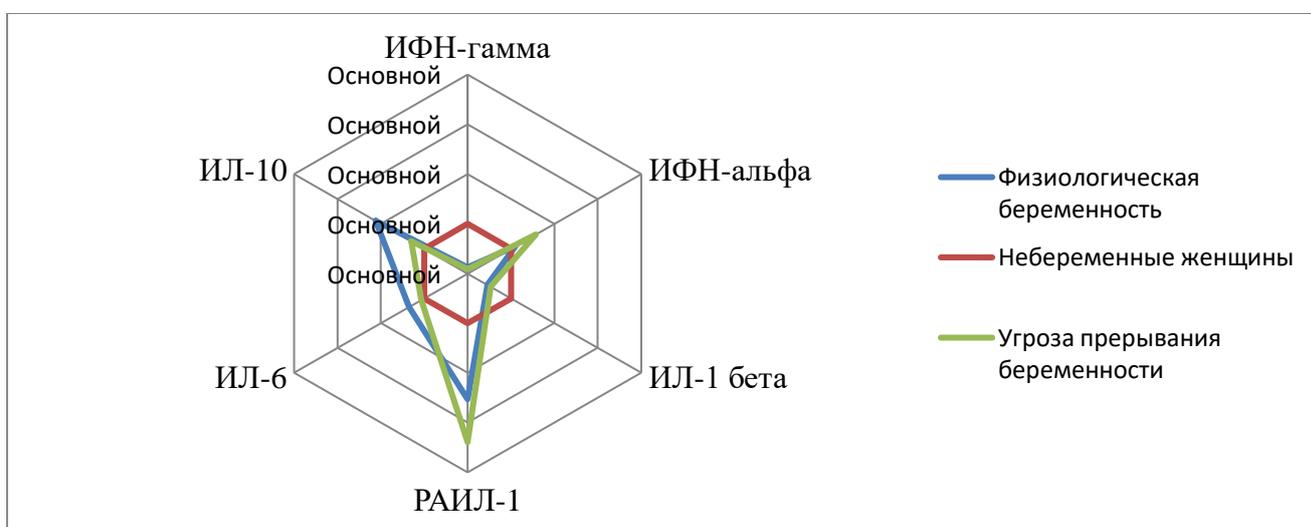


Рисунок 4 - Индуцированная продукция цитокинов клетками крови у первобеременных со сроком 4-7 недель беременности при угрозе прерывания

Если при физиологической беременности показатель способности к индуцированной продукции ИЛ-10 составлял 415,25 (289,05-544,68) пг/мл, то у женщин с угрозой прерывания – лишь 254,50 (4,58-502,60) пг/мл ($p=0,05$; Манн-Уитни U тест) и практически не отличался от показателей у небеременных женщин (196 (60,02-325,06) пг/мл). Также было выявлено выраженное снижение индекса секреции ИЛ-10 до 46,65 (2,73-100,62) (при физиологической беременности 93,62 (56,53-193,04) ($p=0,039$; Манн-Уитни U тест); у небеременных - 16,33 (12,07-116,8).

Таблица 5 - Корреляционные связи продукции цитокинов у первобеременных женщин с угрозой прерывания беременности

Цитокины	Цитокины					
	ИФ- α	ИФ- γ	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-10	РАИЛ -1
Спонтанная продукция						
ИФ- α						
ИФ- γ			0,89	0,67	0,63	0,64
ИЛ-1 β		0,89		0,88	0,69	0,79
ИЛ-6		0,67	0,88		0,69	0,83
ИЛ-10		0,63	0,69	0,69		0,81
РАИЛ -1		0,64	0,79	0,83	0,81	
Индукцированная продукция						
ИФ- α						
ИФ- γ			0,8	0,82	0,72	
ИЛ-1 β		0,8		0,87	0,76	
ИЛ-6		0,82	0,87			
ИЛ-10		0,72	0,76			
РАИЛ -1						

Примечание: представлены данные показателей корреляции с $p < 0,05$

Жирным шрифтом представлены данные, которые отсутствовали при физиологическом течении беременности.

Анализ корреляционных связей продукции цитокинов при угрозе прерывания беременности также выявил схожесть многих взаимоотношений цитокинов. Однако, в отличие от физиологической беременности, выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (спонтанная продукция $r=0,89$ при $p=0,000$ и индуцированная - $r=0,8$ при $p=0,003$), обеспечивающих развитие Th1 пути (клеточный) иммунного реагирования (таблица 5).

Исчезла, характерная для физиологической беременности согласованность индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10,

регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования. И также отсутствует корреляционная связь противовоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ .

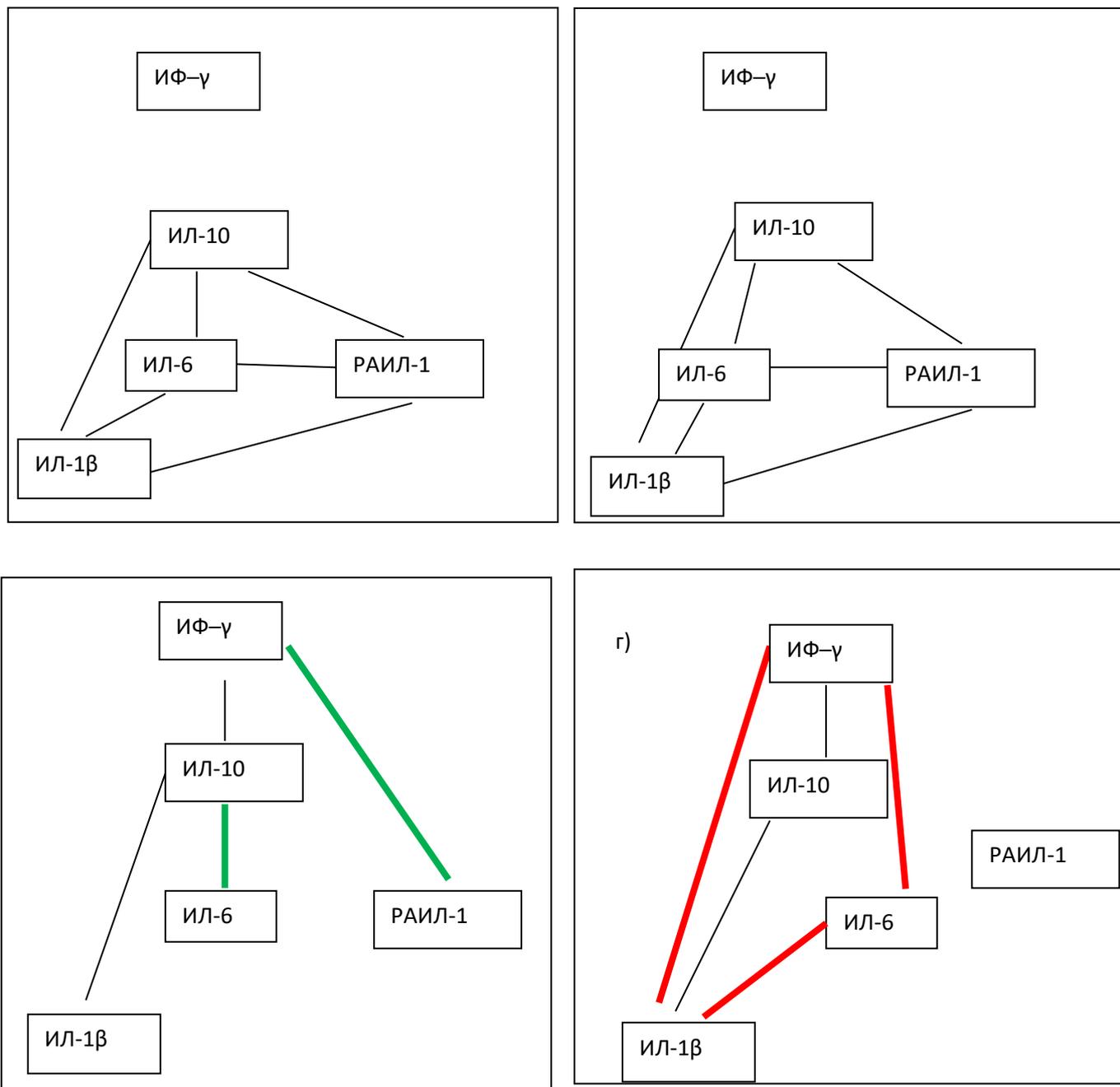


Рисунок 5 - Корреляции показателей продукции цитокинов при физиологической беременности (а – спонтанная; в – индуцированная) и при угрозе прерывания беременности (б – спонтанная; г – индуцированная)

На основании полученных результатов было выявлено, что при угрозе прерывания беременности многие эффекты цитокиновой регуляции сопоставимы с таковыми при физиологическом течении. Однако имеются особенности в виде превалирования активации Th1 пути (клеточного) над гуморальным. Так, по сравнению с данными при физиологической беременности выявлялись более высокие значения спонтанной продукции ИФ- γ (Th1) и меньшие - индуцированной продукции ИЛ-10 (Th2). Выявлена взаимосвязь продукции цитокинов провоспалительного характера ИФ- γ и ИЛ-1 β (спонтанная и индуцированная) и отсутствует естественная для физиологической беременности связь провоспалительного цитокина РАИЛ-1 и ИФ- γ . Отмечаются признаки разбалансировки взаимоотношений индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, регулирующих Th2 путь (гуморальный) иммунного реагирования.

Полученные данные свидетельствуют, что на фоне прогестерона включаются механизмы цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10), формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и угнетением продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β индуцир., ИФ- γ индуцир).

Назначение прогестерона при угрозе прерывания беременности у первобеременных способствовало активации механизмов цитокиновой регуляции противовоспалительного характера (рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1) и ИЛ-10), формирования взаимоотношений цитокинов, характерных для Th2 пути (ИЛ-6 и ИЛ-10) и угнетением продукции цитокинов провоспалительной направленности (ИЛ-1 β и ИФ- γ). Полученные данные позволили сделать вывод о том, что применение прогестерона влияло на соотношение Th1 и Th2 – путем блокировки воспалительного процесса, за счет смещения баланса провоспалительной реакции в сторону Th2, тем самым повышая эффективность проводимой терапии, направленной на сохранение беременности до 97,5 %.

Анализ данных, полученных в результате нашего исследования, позволяют сделать вывод о том, что уже к моменту наступления первой беременности потенциальные возможности организма женщин снижены, что может быть связано с высокой частотой экстрагенитальных и гинекологических заболеваний в анамнезе. Можно предположить, что у данного контингента пациенток имеются признаки хронического эндометрита, в результате высокой частоты урогенительных инфекций, что может приводить к иммунологическим нарушениям и повышенной выработки провоспалительных цитокинов, тем самым меняя соотношение Th1 и Th2 парадигмы.

ВЫВОДЫ:

1. Первобеременные с угрозой прерывания на ранних сроках имеют больший процент перенесенных воспалительных заболеваний 38,4 % в анамнезе.

2. У первобеременных с угрозой прерывания осложненной ретрохориальной гематомой наблюдается дисбаланс в системе цитокинов. Наблюдается активация Th1-опосредованного иммунного ответа (ИНФ- α , ИНФ- γ , IL-1 β , IL-6) и подавление Th2-опосредованного регуляторного иммунного ответа (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1), что позволяет прогнозировать развитие угрозы прерывания беременности в 93,9 % случаях.

3. Использование прогестерона в лечении угрозы прерывания у первобеременных с ретрохориальной гематомой изменяет структуру показателей цитокинового профиля и восстанавливает межсистемное взаимоотношение до показателей характерных для физиологического течения беременности на 85%.

4. Применение прогестерона снижает активность воспалительной реакции, вызывая ее сдвиг в сторону Th2 парадигмы, вследствие чего вероятность сохранения беременности возрастает до 97,5 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве маркеров прогноза угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин и оценки эффективности лечения в динамике рекомендуется использовать исследование цитокинов:

- Th1-опосредованного провоспалительного иммунного ответа (IL-1 β , IL-6, ИНФ- α , ИНФ- γ);

- Th2-опосредованного регуляторного иммунного ответа (IL-10 и рецептор антагониста IL-1 – РАИЛ-1).

2. При имеющейся угрозе прерывания беременности у первобеременных с ретрохориальной гематомой патогенетически обоснованным является лечение с использованием прогестерона.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности / И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. – Т. 9, № 4. - С. 96-99.**
- 2. Роль прогестерона в терапии угрозы прерывания у первобеременных/ И.В. Сахаутдинова, Л.Ф. Азнабаева, Л.Р. Ложкина, Н.Н. Курчатова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. – Т. 11, № 4. - С.26-29.**
- 3. Оценка иммунологического профиля у первобеременных женщин на фоне приема препаратов прогестерона / Л.Р. Ложкина, И.В. Сахаутдинова, А.И. Галимов, С.У. Хамадьянова // Инновационный центр развития образования и науки: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины». -Екатеринбург, 2018. - С.8-9.**
- 4. Иммуномодулирующая роль прогестерона в лечении угрозы прерывания беременности у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибуллина // Новшества в медицине и фармакологии: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Тюмень, 2016.-С.14-16.**
- 5. Изменение цитокинового статуса у первобеременных женщин с ретрохориальной гематомой / Л.Р. Ложкина, И.В. Сахаутдинова, А.И. Галимов, С.У. Хамадьянова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т.19, № 5.-С.10-14.**
- 6. Течение беременности у женщин с ретрохориальной гематомой на фоне приема препаратов прогестерона / Л.Р. Ложкина, И.В. Сахаутдинова, Л.Ф. Азнабаева, Н.Н. Курчатова, Э.М. Зулкарнеева, А.И. Галимов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. – Т. 13, № 4. - С. 22-26.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИНФ γ - интерферон γ

Th1, Th2 - Т хелперы I класса, Т хелперы II класса

ИНФ- α - интерферон α

IL-1 β , IL-6, IL-10- интерлейкины (цитокины)

РАИЛ-1 - рецепторный антагонист интерлейкина

ЛОЖКИНА ЛАРИСА РАСИЛЕВНА

**ВЕДЕНИЕ И ТЕРАПИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ У
ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ
ГЕМАТОМОЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.01 - акушерство и гинекология

Уфа – 2019