

Вплив протекфлазиду на активність імунокомплексних та аутоімунних реакцій у вагітних із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода**С.М. Сергієнко***Луганський державний медичний університет,
відділ екологічної генетики і імунології Українського
наукового центру медичної генетики МОЗ і НАН України*

Для сучасного акушерства в Україні залишається вельми актуальною проблема профілактики та лікування синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП), оскільки за останні п'ять років спостерігається чітко виражена тенденція до зростання частоти даної патології у вагітних [3,5]. За думкою деяких дослідників, значна роль в патогенезі ЗВУРП належить розладам в імунній системі та порушенням деяких ланок метаболічних процесів [2, 4]. Наші попередні розробки дозволяють розглядати імунні порушення при розглядаємій патології в світі концепції імунотоксикозу, як універсальної, неспецифічної, загальнопатологічної реакції, що постає внаслідок впливу багатьох ендо- і екзогенних факторів (які у свою чергу є і етіологічними факторами ЗВУРП). Синдром імунотоксикозу є наслідком циркуляції в кров'яному руслі значних кількостей антигенів, антитіл та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). В літературі висвітлено, що при соматичних захворюваннях синдром імунотоксикозу істотно обтяжує стан пацієнтів, що вимагає відповідної корекції імунних показників [1, 8]. Для проведення імунотропної терапії у вагітних із ЗВУРП нашу увагу привабив протекфлазид.

Протекфлазид – новий український препарат рослинного походження, екстракт, який містить флавоноїди глікозидів диких злаків *Deschampsia catapitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. Він зареєстрований як системний противірусний засіб, що володіє також імуномодулюючою, антиоксидантною, адаптогенною, мембраностабілізуючою та апоптозомодулюючою активністю, є індуктором синтезу ендogenous альфа-, гама-інтерферону [6]. Внаслідок свого природного походження протекфлазид не чинить ембріотоксичного і тератогенного впливу, доцільно до застосування у вагітних.

Метою нашого дослідження було визначення клінічної ефективності нового вітчизняного препарату Протекфлазид при лікуванні вагітних із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 48 вагітних жінок віком від 21 до 34 років у строках вагітності 28-32 тижнів з діагностованою ультразвуковими та гормональними методами ЗВУРП, у тому числі із симетричною формою I ступеня – 8 (16,7%), II ступеня – 27 (56,2%) і III ступеня – 13 (27,1%) пацієнток.

Для вивчення ефективності використання протекфлазиду спостерігаємі нами пацієнтки були розділені за випадковою ознакою на 2 групи, які виявилися рандомізованими за віком, умовами мешкання, паритетом, клінічними особливостями перебігу вагітності.

Основну групу склали 21 вагітна, що поряд із загальноприйнятою терапією даної патології додатково отримували протекфлазид. Цей препарат призначали по 5 крапель тричі на день усередину через одну годину після їжі протягом першого тижня лікування, потім – по 10 крапель тричі на день усередину протягом другого та третього тижня).

До групи співставлення увійшли 27 жінок, які лікувались тільки за традиційною схемою з використанням вазоактивних, дезагрегантних, антигіпоксичних, метаболічних та утеролітичних препаратів.

Усі обстежені пацієнтки підлягали акушерському та загальноклінічному обстеженню. Поряд з цим проводились спеціальні імунологічні тести. Вираженість аутоімунних реакцій до тканинних аутоантигенів (тимусного – АТ, хоріону – АХ, децидуальної оболонки – АДО та ембріональної з'єднувальної тканини – АЗТ) оцінювали за допомогою реакції гальмування міграції лімфоцитів (РГМЛ) у капілярному тесті [9]. Рівень ЦІК визначали засобом преципітації у 2,0%, 3,5% та 6,0% розчинах поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) комплексів [7]. Комплекс вказаних

імунологічних досліджень проводили при встановленні діагнозу ЗВУРП перед початком лікування та через 3 тижня.

Нормативні значення вивчаємих імунологічних показників були отримані при обстеженні 35 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Математична обробка отриманих цифрових даних проводилась методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів статистичних програм.

Отримані результати та їх обговорення

При первинному імунологічному обстеженні встановлено, що у вагітних із синдромом ЗВУРП має місце підсилення аутосенсibiliзації до тканинних антигенів, що документувалось зниженням індексів РГМЛ, причому ступінь затримки розвитку плоду прямо корелювала із мірою зниження значення МІ (таблиця 1). Так, серед вагітних з I ступенем ЗВУРП МІ з АТ був нижче норми в 1,19 рази ($P < 0,05$), серед жінок з II ступенем затримки цей показник зменшувався в 1,45 рази ($P < 0,01$), а у вагітних з III ступенем затримки – в 1,54 рази ($P < 0,01$). Аналогічна динаміка спостерігалась і з боку показників РГМЛ з АДО: так МІ у той же послідовності зменшувався у 1,32, 1,38 та 1,41 рази ($P < 0,01$). Більш виражені зміни значень МІ зареєстровані в РГМЛ з антигенами ембріональних тканин – АХ та АЗТ. Так МІ з АХ серед вагітних із ЗВУРП I ступеня був нижче норми в 1,30 рази ($P < 0,01$), а з АЗТ – в 1,47 рази ($P < 0,01$); у жінок із затримкою II ступеня ці показники зменшувались відповідно в 1,66 ($P < 0,01$) та 2,04 ($P < 0,01$) рази; а при затримці III ступеня – в 2,39 ($P < 0,001$) та 2,58 ($P < 0,001$) рази.

Таблиця 1

Характеристика аутоімунних та імунокомплексних реакцій у вагітних із ЗВУРП (М±m)

Показники	Норма	Вагітні з синдромом ЗВУРП		
		I ступ., n=8	II ступ., n=27	III ступ., n=13
РГМЛ: з АТ	1,05±0,05	0,88±0,09	0,72±0,07	0,68±0,08
з АХ	1,03±0,13	0,79±0,12	0,62±0,09	0,43±0,05
з АДО	1,08±0,12	0,82±0,07	0,78±0,04	0,77±0,06
з АЗТ	1,06±0,04	0,72±0,08	0,52±0,06	0,41±0,04
ЦК заг., г/л	1,88±0,12	2,6±0,13	3,2±0,11	4,6±0,15
(>19S), %	47,2±1,99	34,2±1,8	25,9±1,9	19,1±1,3
(11S-19S), %	31,3±1,29	38,9±1,6	44,9±1,7	49,2±1,6
(<11S), %	21,5±0,98	26,9±1,8	29,2±1,4	31,8±1,2

Водночас у вагітних із синдромом ЗВУРП виявлялось підвищення вмісту ЦК в сироватці крові, причому ступінь цього збільшення зростала при збільшенні ступеня ретардаційного синдрому (табл. 1). Дійсно, загальний рівень ЦК у вагітних із ЗВУРП I ступеня був підвищений в 1,38 рази, II ступеня – в 1,70 рази та III ступеня – в 2,45 рази. Підвищення рівня ЦК вказувало на наявність активного процесу антитілогенезу, а високе значення даного показника може вказувати на користь наявності синдрому імунотоксикозу.

Дослідження молекулярного складу ЦК дозволило виявити істотні зсуви співвідношення фракцій з різною константою седиментації. Було встановлено, що у вагітних жінок із ретардаційним синдромом зростання рівня ЦК відбувається переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій. Дійсно, вміст середньомолекулярної фракції ЦК при ЗВУРП I ступеня зростав в 1,24 рази відносно норми, дрібномолекулярних - в 1,25 рази, тоді як великомолекулярних – зменшувався в 1,38 рази. Ще більш значною була різниця з нормою даних показників у вагітних жінок з синдромом ЗВУРП II ступеня: рівень середньомолекулярних ЦК був вище норми в 1,43 рази, дрібномолекулярних – в 1,36 рази, тоді як зменшення великомолекулярних - в 1,82 рази. У пацієток з ретардаційним синдромом III ступеня кратність зростання вмісту (11S-19S) досягала 1,57, (<11S) – 1,45, в той же час (>19S) зменшувався у 2,47 рази.

Обстеження вагітних після курсу лікування дозволило констатувати суттєві відмінності імунологічних показників між жінками основної групи та групи співставлення. Так, у вагітних, які вживали протекфлазид відмічалось підвищення індексів РГМЛ, причому МІ з АТ не мав достовірної різниці з нормальним показником, а з АХ, АДО та АЗТ – був нижче норми лише в 1,26, 1,23 та 1,33 рази відповідно (таблиця 2).

Вплив протекфлазиду на вираженість аутоімунних та імунокомплексних реакцій у вагітних із ЗВУРП (M±m)

Показники	Норма	До лікування	Після лікування	
			основна група	група співставлення
РГМЛ: з АТ	1,05±0,05	0,74±0,03	0,94±0,05	0,72±0,06
з АХ	1,03±0,13	0,60±0,09	0,82±0,08	0,53±0,07
з АДО	1,08±0,12	0,78±0,05	0,88±0,06	0,68±0,05
з АЗТ	1,06±0,04	0,52±0,06	0,80±0,05	0,56±0,04
ЦІК заг., г/л	1,88±0,12	3,48±0,14	2,35±0,11	3,83±0,12
(>19S), %	47,2±1,99	25,4±1,85	38,9±1,76	31,5±1,79
(11S-19S), %	31,3±1,29	45,2±1,18	36,4±1,15	39,7±1,19
(<11S), %	21,5±0,98	29,5±0,98	24,6±0,92	28,7±1,08

В той же час, у жінок, що одержували лише традиційне лікування, значення МІ з АТ та АЗТ не відрізнялись від похідних величин, а з АХ і АДО – продовжували знижатися і були в 1,13 та 1,15 рази менше, ніж до лікування. Тобто застосування протекфлазиду сприяє зменшенню сенсibiliзації лімфоцитів до тканинних аутоантигенів.

На фоні прийому протекфлазиду у вагітних із синдромом ЗВУРП реєструвалось зниження вмісту ЦІК в сироватці крові – до 2,35±0,11 г/л, що лише в 1,25 рази перевищувало нормальне значення даного показника (табл. 2). У пацієток основної групи спостерігалось і відновлення фракційного складу імунних комплексів: вміст дрібно- та середньомолекулярної фракції зменшувався до значень, що були вище нормативних в 1,16 та 1,14 рази, а концентрація великомолекулярних навпаки, підвищувалась до рівня меншого норми в 1,21 рази. Це вказувало, що під впливом протекфлазиду зменшується вираженість синдрому імунотоксикозу. Серед пацієток групи співставлення було встановлено подальше збільшення вмісту ЦІК і прогресування дисбалансу їх фракційного складу.

Висновки

У вагітних із ЗВУРП відмічається збільшення рівня сенсibiliзації лімфоцитів до аутокантин та зростання рівня ЦІК, переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів, що вказує на розвиток синдрому імунотоксикозу у жінок з даною патологією.

Традиційне лікування ретардаційного синдрому, навіть при позитивному клінічному ефекті не чинить суттєвого впливу на імунний статус, в той час, як застосування протекфлазиду в терапії даної патології зменшує вираженість аутоімунних та імунокомплексних реакцій і тому є патогенетично обґрунтованим.

Література

1. Антіпова С.В. Патогенетична характеристика синдромів ендогенної інтоксикації та імунотоксикозу у жінок, хворих на рак тіла матки // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збірник наукових праць.- Випуск 6 (32).- Київ; Луганськ; Харків, 2000.- 49-55 с.
2. Бариляк І.Р., Сергиєнко С.Н., Удовика Н.А., Терешин В.А. Иммунологические показатели у женщин детородного возраста, проживающих в условиях крупного индустриального региона Донбасса // Лікарська справа.-1998.- № 2.-С.36-38.
3. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Совершенствование диагностики и терапии перинатальной патологии // Акушерство и гинекология.- 1990.- № 10.- С. 3–6.
4. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода.- М.: РАВУЗДПП, 1998.- 355 с.
5. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В., Шевченко О.И. Фетоплацентарная недостаточность. Учебное пособие.- Харьков: изд-во ХГМУ, 1999.- 45 с.
6. Протекфлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002.-69 с.
7. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело.- 1990.- № 6.- С. 116-118.
8. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петруня А.М. Иммунологические и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. - Луганск, 1994. - 194 с.
9. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка И.С. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней.-Киев: Здоров'я, 1985.-160 с.