Вплив протефлазиду 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 велім 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 порушеннях деяких ланок метаболічних процесів [2, 4]. Наші попередні розробки дозволяють розглядати імунні порушення при розглядаємій патології в світі концепції імунотоксикозу, як універсальної, неспеціфічної, загальнопатологічної реакції, що постає внаслідок впливу багатьох ендо- і екзогенних факторів (які у свою чергу є і етологічними факторами ЗВУРП). Синдром імунотоксикозу є наслідком циркуляції в кров’яному руслі значних кількостей антитенів, антигілі белків і щільностей імунних комплексів (ЦК). В літературі висвітлено, що при соматичних захворюваннях синдром імунотоксикозу істотно обтюжує стан пацієнтів, що вимагає відповідної корекції імунних показників [1, 8]. Для проведення імунотропної терапії у вагітних із ЗВУРП нашу увагу привабив протефлазид.

Протефлазид – новий український препарат рослинного походження, екстракт, який містить флавоноїди, глюкозиди диких злаків Deschampsia catenata L. та Calamagrostis epigeios L. Він зареєстрований як системний противірусний засіб, що володіє також імуномодулюючою, антиоксидантною, адаптогенною, мембраностабілізуючою та антигіперодинамічною активністю, є індуктором синтезу ендогенного альфа-, гама-інтерферону [6]. Внаслідок свого природного походження протефлазид не чинить ембріотоксичного і тератогенного впливу, дозволено до застосування у вагітних.

Метою нашого дослідження було визначення клінічної ефективності нового вітчизняного препарату Протефлазид 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 і 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 протефлазиду спостерігаємі нами пацієнки були розділені за випадковою оцінкою на 2 групи, які виявилися рандомізованими за віком, умовами мешкання, паритетом, клінічними особливостями передбаченій вагітності.

Основну групу склали 21 вагітну, що поряд із загальноприйнятною терапією даної патології додатково отримували протефлазид. Цей препарат призначали по 5 крапель трічі на день усередину через одну годину після їжі протягом п’ятого тижня лікування, після – по 10 крапель трічі на день усередину протягом другого та третього тижня).

До групи співставлених ввійшли 27 жінок, які лікувалися тільки за традиційною схемою з використанням вазоактивних, дезагрегантних, антигіпоксичних, метаболічних та утеролітичних препаратів.

Усі обстежені пацієнки підлягали акушерському та загальноклінічному обстеженню. Поряд з цим проводились спеціальні імунологічні тести. Вираженість аутоімунних реакцій до тканевих аутоантгенів (тимусного – АТ, коріону – AH, мезодуальної оболонки – АДО та ембріональної з’єднувальної тканини – АЗТ) оцінювали за допомогою реакції гальмування міграції лімфоцитів (РГМЛ) у капілярному тесті [9]. Рівень ЦК визначали засобом преціпітації у 2,0%, 3,5% та 6,0% розчиніх поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон з виділенням фракцій великої (>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 аутосенсеїбілізації до тканінних антигенів, що документувалося зниженням індексів РГМЛ, причому ступінь затримки розвитку плоду прямо корелявала із мірою зниження значення МІ (таблиця 1). Так, серед вагітних із І ступенем ЗВУРП МІ з АТ був нижче норми в 1,19 рази (P<0,05), серед жінок з ІІ ступенем затримки цей показник зменшувався в 1,45 рази (P<0,01), а у вагітних із ІІІ ступенем затримки – в 1,54 рази (P<0,01). Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку показників РГМЛ з АДО: так МІ у той же період зменшувався у 1,32, 1,38 та 1,41 рази (P<0,01). Більш виражені зміни значень МІ зареєстровані в РГМЛ з антигенами ембріональних тканей – АХ та АЗТ. Так МІ з АХ серед вагітних зі синдромом ЗВУРП І 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 ІІ ступеня ці показники зменшувався відповідно в 1,66 (P<0,01) та 2,04 (P<0,01) рази; а при затримці ІІІ ступеня – в 2,39 (P<0,001) та 2,58 (P<0,001) рази.

Таблиця 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показники</th>
<th>Норма</th>
<th>Вагітні з синдромом ЗВУРП</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>I ступ., n=8</td>
</tr>
<tr>
<td>РГМЛ: з АТ</td>
<td>1,05±0,05</td>
<td>0,88±0,09</td>
</tr>
<tr>
<td>з АХ</td>
<td>1,03±0,13</td>
<td>0,79±0,12</td>
</tr>
<tr>
<td>з АДО</td>
<td>1,08±0,12</td>
<td>0,82±0,07</td>
</tr>
<tr>
<td>з АЗТ</td>
<td>1,06±0,04</td>
<td>0,72±0,08</td>
</tr>
<tr>
<td>ЦГК заг., г/л</td>
<td>1,88±0,12</td>
<td>2,6±0,13</td>
</tr>
<tr>
<td>(&gt;19S), %</td>
<td>47,2±1,99</td>
<td>34,2±1,8</td>
</tr>
<tr>
<td>(&lt;11S), %</td>
<td>31,3±1,29</td>
<td>38,9±1,6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 І ступеня був підвищений в 1,38 рази, ІІ ступеня – в 1,70 рази та ІІІ 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 зміни в різних фракціях рівень з імунною співвідношення фракцій з різною константою седиментації. Було встановлено, що у вагітних жінок із ретардійним синдромом зростання рівня ЦК відбувається переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій. Дійсно, вміст середньомолекулярної фракції ЦК при ЗВУРП І ступеня зростав в 1,24 рази відносно норми, дрібномолекулярних - в 1,25 рази, тоді як великомолекулярних – зменшувався в 1,38 рази. Це більш значною була різниця з нормою даних показників у вагітних жінок із синдромом ЗВУРП ІІ ступеня: рівень великомолекулярних ЦК був вище норми в 1,43 рази, дрібномолекулярних – в 1,36 рази, тоді як зменшення великомолекулярних - в 1,82 рази. У пацієнток з ретардійним синдромом ІІІ 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 суттєвої відмінності імунологічних показників між жінками основної групи та групи співставлення. Так, у вагітних, які вживали протефлазид відмічалося 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).
В той же час, у жіночих груп амінокомплексних реакцій у вагітних із ЗВУРП (М±m)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показники</th>
<th>Норма</th>
<th>До лікування</th>
<th>Після лікування</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>РГМІ: з АТ</td>
<td>1,05±0,05</td>
<td>0,74±0,03</td>
<td>0,94±0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>з АХ</td>
<td>1,03±0,13</td>
<td>0,60±0,09</td>
<td>0,82±0,08</td>
</tr>
<tr>
<td>з АДО</td>
<td>1,08±0,12</td>
<td>0,78±0,05</td>
<td>0,88±0,06</td>
</tr>
<tr>
<td>з АЗТ</td>
<td>1,06±0,04</td>
<td>0,52±0,06</td>
<td>0,80±0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>ЦК заг., г/л</td>
<td>1,88±0,12</td>
<td>3,48±0,14</td>
<td>2,35±0,11</td>
</tr>
<tr>
<td>(&gt;19S), %</td>
<td>47,2±1,99</td>
<td>25,4±1,85</td>
<td>38,9±1,76</td>
</tr>
<tr>
<td>(11S-19S), %</td>
<td>31,3±1,29</td>
<td>45,2±1,18</td>
<td>36,4±1,15</td>
</tr>
<tr>
<td>(&lt;11S), %</td>
<td>21,5±0,98</td>
<td>29,5±0,98</td>
<td>24,6±0,92</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Вагітних із ЗВУРП відмічається збільшення рівня сенсibilitації лімфоцитів до аутоантител.

**Таблиця 2**

**Інтерпретація**

1. Антипова С.В. Патогенетична характеристика синдромів ендогенної інтоксикації та імунотоксикозу у жінок, хворих на рак тіла матки // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. Збірник наукових праць.- Випуск 6 (32).- Київ: Луганськ; Харків, 2000.- 49-55 с.


5. Парашук Ю.С., Гриценко О.І., Ляхо І.В., Шевченко О.І. Фетоплацентарна недостаточність. Учебн. пособ.- Харків: вища ХТМУ, 1999.- 45 с.


7. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровней циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело.- 1990.- № 6.- С. 116-118.

8. Фролов В.М., Романюк Б.П., Петрунь И.А. Иммунные и микроэкономические нарушеиня при патологии межени и их коррекция. - Луганск, 1994.- 194 с.