

INFORMATIVITY OF THE IMMUNE SYSTEM AND HEMOSTOSIOLOGICAL INDICATORS THAT ALLOW TO PREDICT PRETERM LABOR

Shavazi Nargiz Nuraliyevna

Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3

Pulatova Madina Shovkiddin kizi

Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3

Ochilova Orzigul Sayfiddin kizi

Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3

Samarkand State Medical University, Uzbekistan

ABSTRACT

Currently, the incidence of complications in obstetrics continues to be at a high level. One of these complications in obstetrics, which constitutes a complex obstetric situation and has an undeniable contribution to the formation of the structure of perinatal morbidity and mortality, is preterm birth (PR). The frequency of occurrence of PR has recently increased by 1.5-2 times. In the structure of all pregnancies is 2-20% [1,2]. According to the definition of the World Health Organization, PIOV is understood as a violation of the integrity of the membranes of the fetus and the outflow of amniotic fluid before the onset of labor, regardless of the duration of pregnancy. Until now, the factors that provoke PR are debatable, despite the progress of medicine and a large number of studies in this area [3,4].

Keywords: coagulation, immune system, premature birth.

В настоящее время частота осложнений в акушерстве продолжает оставаться на высоком уровне. Одним из таких осложнений в акушерстве, составляющих сложную акушерскую ситуацию и имеющую неоспоримый вклад в формирование структуры перинатальной заболеваемости и смертности, является преждевременные роды (ПР).

Частота встречаемости ПР за последнее время увеличилась в 1,5-2 раза. В структуре всех беременностей составляет 2-20 % [1,2]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под ПИОВ понимают нарушение целостности оболочек плода и излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности. До настоящего момента факторы, провоцирующие ПР, являются дискуссионными, несмотря на прогресс медицины и большое количество исследований в этой области [3,4].

Факторами риска развития ПИОВ в сочетании с преждевременными родами (ПР) могут быть: экстрагенитальная патология; вредные привычки матери и неблагоприятные факторы трудового процесса на производстве; низкий социально-экономический статус; наследственные причины; ПР в анамнезе; перенесенные вирусные заболевания; истмико-цервикальная недостаточность; перерастяжение и аномалии развития матки; операции хирургического профиля во время беременности. Инфекция выступает наиболее распространенной причиной ПР [5,6]. Также одним из этиологических факторов ПР можно считать активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ активируется

микроорганизмами при участии фагоцитов и макрофагов. Ряд ученых выдвигают «коллагеновую» теорию возникновения ПР, а именно - патологию коллагена плодных оболочек. В современной зарубежной литературе имеются данные и о том, что при ПР происходит нарушение метаболизма в обмене плазминогена. Были изучены процессы влияния прогестина и тромбина на экспрессию металлопротеиназы-3 в децидуальных клетках при ПР [7,8].

Патогенез ПР разноречив, и существующие биохимические аспекты патогенеза ПР (уточнение или опровержение некоторых из них) позволят ускорить решение ряда акушерских проблем, связанных с вопросами тактики ведения беременности и родов при ПР в практическом акушерстве. До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о патогенетической взаимосвязи нарушений коагуляционного потенциала крови и развития ПР [9,10,11].

В связи с этим **целью работы** явилось изучение нарушений механизмов коагуляционного гемостаза, их патогенетической взаимосвязи с изменением содержания провоспалительных цитокинов, С3-, С4-фракций комплемента и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови женщин при ПР.

Материалы и методы исследования: Для решения поставленной задачи проведено одномоментное, проспективное исследование. В основную группу вошли 250 пациенток в возрасте от 18 до 26 лет с ПР в 24-36 недель беременности. Группу сравнения составили 50 практически здоровых беременных женщин, сопоставимых по возрасту с женщинами основной группы исследования.

Оценка интегративных показателей состояния коагуляционного гемостаза, фибринолиза, цитокинового статусов женщин основной группы была проведена в момент поступления их в стационар до начала лечения на фоне выраженных клинических проявлений патологии. Показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза исследованы коагулометрическими методами посредством коагулометра серии Thrombotimer фирмы Behnk-Elektronik (Германия), а также общепринятыми мануальными методами с применением реагентов фирмы «Ренам» (Россия). Цитокиновый статус оценивали по содержанию IL-18 и TNF- α , а также исследование содержания С-3 и С-4 фракций комплемента и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке периферической крови пациенток методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «HUMAN» на анализаторе «COBAS-411» фирмы ROSH.

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета Statistica 6.

Результаты исследований и их обсуждение: Анализ литературных источников показал, что до настоящего момента механизмы сдвигов коагуляционного потенциала крови у беременных с ПР остаются в значительной мере неизученными.

Как показали результаты исследований, у беременных женщин с ПР возникает активация внутреннего механизма формирования протромбиназы. На это указывает укорочение активированного частичного тромбопластинового времени свертывания (АЧТВ) по сравнению с группой здоровых женщин. Одновременно установлено возрастание

протромбинового индекса, свидетельствующее об уменьшении протромбинового времени свертывания плазмы крови пациенток по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, что указывает на избыточную активацию внешнего механизма формирования протромбиназы, в частности VII плазменного фактора при ПР (табл. 1). Наряду с нарушением первой фазы свертывания крови у беременных с ПР было установлено укорочение тромбинового времени свертывания плазмы, которое характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. Известно, что показатель тромбинового времени во многом взаимосвязан с концентрацией фибриногена в плазме и наличием продуктов деградации фибрина.

Таблица 1. Показатели коагуляционного гемостаза и активности системы фибринолиза у беременных с ПР

Показатели	Беременные с ПР (основная группа) n =200	Здоровые беременные женщины n =50
Активированный частично тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	23,51 ± 1,34*	30,56 ± 1,94
Протромбиновый индекс %	116,83 ± 8,12	89,34 ± 7,54
Тромбиновое время (сек)	12,85 ± 0,78*	16,62 ± 1,34
Фибриноген (г/л)	4,12 ± 0,37*	2,77 ± 0,17
XIIa- калликреин-зависимый фибринолиз (мин)	8,12 ± 0,65*	5,88 ± 0,44
РФМК x10 ⁻² г/л	5,34 ± 0,45*	3,71 ± 0,25
D-димеры нг/мл	262,75 ± 9,87*	172,11 ± 9,87

Примечание: *- достоверность различий P < 0,05

Как оказалось, активация прокоагулянтных механизмов у беременных с ПИОВ сопровождалось увеличением содержания в плазме крови фибриногена, продуктов паракоагуляции – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), а также D-димеров – продуктов расщепления поперечно-сшитого нерастворимого фибрина (табл. 1). В то же время обнаружены значительные изменения активности XII_a- калликреин-зависимого фибринолиза (табл. 1).

Из работ отечественных и зарубежных авторов известно, что провоспалительные цитокины обладают способностью изменять адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, эритроцитов, инициировать экспрессию эндотелием факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови и активности фибринолиза. Так, важнейшим регулятором сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза является IL-1β, который ингибирует образование дезинтегрина, металлопротеиназы эндотелиальными клетками и гепатоцитами, увеличивает содержание стимуляторов агрегации, прокоагулянтов, ингибиторов фибринолиза, в частности фактора Виллебранда и фактора

активации тромбоцитов. IL-1 β и TNF- α активируют процесс свертывания крови, стимулируя экспрессию тканевого фактора на эндотелиоцитах и моноцитах, препятствуя образованию тромбомодулина, уменьшая активирующие влияния на протеин С.

В связи с этим было целесообразным выяснить, не выполняют ли провоспалительные цитокины роль посредников, обеспечивающих реализацию прокоагулянтных эффектов при ПР. Для частичного решения этого вопроса исследовано содержание IL-1 β , TNF- α в периферической крови беременных женщин с ПР. Как показали результаты, у беременных женщин с ПР было обнаружено значительное увеличение содержания провоспалительных цитокинов в плазме крови. Так, уровень IL-1 β превышал аналогичный показатель плазмы крови женщин группы сравнения в 3 раза, уровень TNF- α — в 2,6 раза (табл. 2). Обнаруженное нами увеличение уровней IL-1 β и TNF- α в крови беременных женщин с ПР свидетельствует о том, что в условиях преждевременного излития вод происходит локальная и системная активация антиген-стимулированных макрофагов, НК-клеток, лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток – продуцентов провоспалительных цитокинов. Полученные нами данные об одновременной активации внешнего и внутреннего пути формирования протромбиназной активности, а также превращения фибриногена в фибрин и увеличение уровней IL-1 β и TNF- α в плазме крови беременных женщин свидетельствуют о том, что указанные провоспалительные цитокины стимулируют прокоагулянтные показатели крови. Одновременно была обнаружена активация системы комплемента, что подтверждалось значительным увеличением содержания в сыворотке крови пациенток компонента комплемента С3 – в 1,9 раза и компонента комплемента С4 – в 2,1 раза по сравнению с аналогичными показателями здоровых беременных женщин (табл. 2)

Таблица 2. Показатели содержания провоспалительных цитокинов и С3, С4-фракций системы комплемента в сыворотке крови у беременных с ПР

Показатели	Беременные с ПР n =200	Здоровые беременные n =50
Интерлейкин -1 (IL -1) (пг/мл)	4,31 \pm 0,34*	1,43 \pm 0,14
Фактор некроза опухоли (TNF- α) (пг/мл)	4,03 \pm 0,32*	1,54 \pm 0,12
Компонент комплемента С3 (г/л)	2,25 \pm 0,18*	1,15 \pm 1,34
Компонент комплемента С4 (г/л)	0,57 \pm 0,03*	0,27 \pm 0,03
Инсулиноподобного фактора роста-1 (нг/мл)	151,24 \pm 10,49*	276,45 \pm 11,92

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$

Как известно, активация системы комплемента, обусловленная включением классического и альтернативного каскадов, тесно взаимосвязанных с активацией XII фактора Хагемана, калликреин-кининовой системы, тромбоцитов, образованием

иммунных комплексов и состояния метаболического ацидоза, что сопровождается активацией С3-фракции и усилением свертывания крови по внутреннему механизму. При этом экспрессия IL-1 и TNF- α поддерживают процессы активации комплемента, обеспечивая выброс из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток ингибитора активатора плазминогена, тканевого фактора, что сопровождается агрегацией тромбоцитов. Протеолитические ферменты системы комплемента стимулируют выделение биологически активных веществ из тромбоцитов, микро-, макрофагов, тучных клеток, вызывают ретракцию эндотелиальных клеток, что способствует адгезии и агрегации тромбоцитов на обнаженном коллагене сосудистой стенки. Активированные тромбоциты и лейкоциты замыкают порочный круг, индуцируя образование новых порций активных фракций комплемента, в частности С3а. Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о патогенетической взаимосвязи повышения уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , С3-, С4-фракций комплемента и прокоагулянтных сдвигов у беременных женщин с ПИОВ.

Характер изменений содержания инсулинподобного фактора роста (ИФР-1) в сыворотке крови беременных с ПР отображен в таблице 2. Максимальные уровни ИФР-1 отмечены у беременных с физиологическим течением $-276,45 \pm 11,92$ нг/мл. Минимальная концентрация ИФР-1 была выявлена у беременных с ПР и составила $151,24 \pm 10,49$ нг/мл. Таким образом, при рассмотрении динамики изменения содержания ИФР-1 в сыворотке крови беременных с ПИОВ нами установлено достоверные изменения показателя, проявляющиеся в его значимом снижении. Снижение уровня ИФР-1 на 28% при повышении сывороточной концентрации инсулина на 164% достоверно прогнозирует состояния, угрожающие жизни плода (Бутенко Е.В., 2011). ИФР-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь - хрящевой, костной, мышечной, обладает выраженным антиапоптотическим эффектом. Синтез ИФР-1 стимулируется гормоном роста и зависит от многих факторов, включая полноценное питание.

Выводы: Выявлена патогенетическая взаимосвязь между накоплением IL-1 β , TNF- α , С3-, С4-фракций системы комплемента и активацией прокоагулянтных механизмов в крови беременных с ПР.

1. Система комплемента может выступать связующим патогенетическим звеном между сдвигами цитокинового статуса и активацией механизмов коагуляционного гемостаза на этапе выраженных клинических проявлений острого воспалительного поражения придатков матки.
2. Определение содержания в сыворотке крови уровней IL-1 β , TNF- α , С3-, С4-фракций комплемента у беременных с ПР может быть использовано для прогнозирования развития и своевременной коррекции сдвигов коагуляционного потенциала крови, что расширит возможности успешного выбора адекватной лечебной тактики и своевременного предупреждения развития осложнений во время беременности.

LIST OF LITERATURE

1. Абдуллаева Н.А. Цитокиновый дисбаланс в механизме развития преждевременного излития околоплодных вод. //Фундаментальные исследования. - 2011. - N 2. - С. 23-26.
3. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. // Здоровье женщины. - 2013. - Том 77, N 1. - С. 126-129
4. Djamaldinova, S. (2021). PROBLEMATIC METHODS OF LEARNING UZBEK LITERATURE IN ENGLISH IN AMERICAN AUDIENCES. Central Asian Journal of Education, 5(2), UDC-398.
5. Хусанбоева, К. П., & Джамалдинова, Ш. О. (2013). ПРОБЛЕМЫ ПРЕПОДАВАНИЯ УЗБЕКСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В АНГЛИЙСКИХ (АМЕРИКАНСКИХ) АУДИТОРИЯХ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ. SCIENCE AND WORLD, 56.
6. Obloberdievna, Djamaldinova Shahlo, and Bekirova Elzara Seydalievna. "AVICENNA'S CONTRIBUTION TO WORLD MEDICINE." Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 9.11 (2021): 238-241.
7. Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода. // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2016. - N 1. - С. 5-8.
8. Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С. Система инсулиноподобных факторов роста.// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2011. - N 12. - С. 3-22.
9. Левкова Е.А., Чижова Г.В., Ступак В.С., Фролова М.А.Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития гестационных осложнений. // Медицинская Иммунология. Иммунология репродукции. - 2007. - Том 9, N 2-3. - С. 259-266.
10. Фролова М.А., Левкова Е.А., Чижова Г.В., Ступак В.С. Иммуноцитоклиновые особенности при различных типах гестации. // Медицинская Иммунология. Иммунология репродукции. - 2007. - Том 9, N 2-3. - С. 268-276.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2003.–312 с.
12. Шавази Н.Н. Профилактика преждевременных родов, современная диагностика и медикаментозная терапия //Вестник врача. - Тошкент, 2019. - No3. - С. 22-24. (14.00.00 - No19).
13. Шавази Н.Н. Биохимические маркеры преждевременных родов //Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2019. - No3 (111). - С. 135- 138. (14.00.00 - No19).
14. Шавази Н.Н. Характер изменений маркеров дисфункции эндотелия в крови женщин с преждевременным излитием околоплодных вод // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2019. - No3 (111). - С. 138-142. (14.00.00 - No19).
15. Shavazi N.N. Informativity of the indicators of blood allowing to predict premature water breaking at prematurely born pregnancy // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - America, 2020. - No10 (1). - P. 5-8. (14.00.00. - No19).