УДК 618.73-056.52

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ЛАКТАЦИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И УРОВЕНЬ ПРОЛАКТИНА У РОДИЛЬНИЦ С ДИСФУНКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Приходько А.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: yra.75@inbox.ru

Для патогенетического обоснования комплексного метода профилактики нарушения становления лактационной функции проведена оценка влияния разработанных превентивных мероприятий на содержание про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ10), уровни пролактина и лейкоцитарного индекса интоксикации. Обследовано 210 родильниц группы высокого риска по нарушению лактогенеза, беременность которых была осложнена плацентарной недостаточностью различной степени тяжести. Контрольную группу составили 30 здоровых родильниц с физиологическим течением гестации. Применение с профилактической целью дородового и послеродового сцеживания, светотерапии ВИП-светом, метоклопрамида нормализует базальный уровень пролактина, стимулирует его пульсаторный уровень, оптимизирует становление рефлекса отделения молока, корректирует цитокиновый профиль и общий реактивный потенциал организма, что благоприятно сказывается на течении лактогенеза, способствует значительному снижению реализации ранней гипогалактии.

Ключевые слова: лактогенез, ранняя гипогалактия, цитокины, пролактин, лейкоцитарный индекс интоксикации, стандарты доказательной медицины.

THE IMPACT OF THE COMPREHENSIVE PREVENTION OF VIOLATIONS OF THE FORMATION OF LACTATION ON CYTOKINE PROFILE AND PROLACTIN LEVELS IN POSTPARTUM WOMEN WITH DYSFUNCTION OF THE PLACENTA DURING PREGNANCY

Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Prikhodko A.V.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: yra.75@inbox.ru

For pathogenetic substantiation of a complex method of prophylaxis of violation of the formation of the lactational function assessed the influence developed preventive measures for the maintenance of Pro - and anti-inflammatory cytokines (IL6, IL10), prolactin levels and leukocyte index of intoxication. Surveyed 210 patients with high risk of disruption of lactogenesis whose pregnancy was complicated by placental insufficiency of varying severity. The control group consisted of 30 healthy women with physiological course of gestation. The use of prophylactic antenatal and postpartum pumping of VIP light therapy-light, metoclopramide normalizes basal levels of prolactin, stimulates his pulsatory level, optimizes the formation of the milk ejection reflex, adjusts the cytokine profile and the total reactive capacity of the body, which favorably affects the course of lactogenesis, the considerable reduction in the implementation of early hypogalactia.

Keywords: the lactogenesis, early hypogalactia, cytokines, prolactin, leukocyte index of intoxication, the standards of evidence-based medicine.

По заключению экспертов ВОЗ и других авторитетных международных организаций нарушения лактационной функции являются одной из наиболее сложных проблем, которая охватывает не только биологические, но и социальные вопросы [5, 6]. Одним из наиболее частых и мало изученных в отношении влияния на лактацию осложнений беременности является плацентарная недостаточность (ПН).

Лактация представляет собой сложный нейрогормональный процесс, для регуляции которого необходимо синхронная деятельность всех звеньев рефлекторной и эндокринной регуляции: коры головного мозга, подкорковой области (гипофиза и гипоталамуса), эпифиза,

желез внутренней секреции и молочной железы [4, 7]. Для начала лактации требуется воздействие на молочную железу эстрогенов, прогестерона, плацентарного лактогена, высокий уровень пролактина (ПРЛ), баланс про- и противовоспалительных цитокинов, что зависит от функциональной активности фетоплацентарного комплекса, гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем матери во время беременности [1, 8, 9]. Кроме того, истоки формирования патологического лактопоэза в большинстве случаев связаны с нарушениями процессов становления функции лактации в период лактогенеза. Фундаментальные и клинические исследования указывают на период лактогенеза в качестве ключевого в отношении становления и дальнейшего развития лактационной функции. В литературе недостаточно уделено внимания оценке течения лактогенеза и лактопоэза у родильниц, перенесших ПН, открытыми остаются вопросы повышения качества профилактики и лечения нарушений лактогенеза, что, по мнению подавляющего большинства исследователей, требует дальнейшей разработки [2, 3, 10].

Поэтому необходимость проведения исследований, направленных на разработку новых патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения ранних нарушений лактационной функции, сохраняется.

Цель исследования – оценить влияние разработанного метода комплексной превентивной терапии ранней гипогалактии на содержание про- и противовоспалительных цитокинов, уровни лейкоцитарного индекса интоксикации и пролактина у родильниц с плацентарной недостаточностью в период гестации.

Материал и методы исследования

Цитокиновый и гормональный профиль был исследован у 210 родильниц, беременность которых была осложнена ПН различной степени тяжести. Контрольную группу составили 30 здоровых родильниц с физиологическим течением гестации, родоразрешенных через естественные родовые пути при доношенной беременности.

В зависимости от степени тяжести ПН во время беременности и превентивного лечения нарушения становления лактационной функции родильницы были разделены на две группы – основную и группу сравнения. В I группу (основную) вошли 114 родильниц, которым проводилась комплексная профилактика ранней гипогалактии по разработанному методу. II группу (сравнения) составили 96 родильниц, отказавшихся от проведения каких-либо профилактических мероприятий. Основная группа была разделена на две подгруппы: 1а – 72 родильницы с дисфункцией плаценты во время беременности и 1б – 42 родильницы тяжелыми формами ПН (декомпенсированная ПН (ДПН) и прогрессирующая ДПН) во время беременности. Группа сравнения также была разделена на две подгруппы: 2а – 60 родильниц с дисфункцией плаценты в период гестации и 2б – 36 родильниц с ДПН и прогрессирующей

ДПН. Основная группа и группа сравнения формировались по принципу «случай-контроль» и достоверно не различались по возрасту, паритету, анамнезу, району проживания, сроку и способу родоразрешения, состоянию детей при рождении (по степени ЗРП, оценке по шкале Апгар).

Диагностика степени тяжести ПН проводилась с применением комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя [1, 2, 3]. Готовность молочных желез к полноценному становлению лактации оценивалась путем определения морфологического типа мазка секрета молочных желез [5]. Выделяли следующие морфотипы мазков: динамичный, свидетельствующий о зрелости молочных желез, переходный и инертный, свидетельствующие о недостаточной готовности и полной незрелости молочных желез соответственно. Количество необходимого новорожденному молока определялся по формуле Филатова в модификации Зайцевой [4]. Для определения количества молока применялся гравиметрический метод.

Для оценки влияния превентивных мероприятий на уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10), ПРЛ проводили мониторинг их содержания в сыворотке крови у обследованных женщин. Кровь для анализов забирали из локтевой вены. Использовался иммуноферментный метод. Для исследования ПРЛ использовали коммерческие наборы фирмы «Hoffman La Rosch» (Швеция) для автоматического анализатора Cobas Core II той же фирмы. Для определения концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов использовали тест-системы производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) производили по Кальф-Калифу и абсолютному числу эозинофилов крови.

ЛИИ=(4 × М + 3 × Мет М +2 × ПН + 1 × СН) × (Пл +1) / (Мн + Лф) × (Эф + 1), где М – миелоциты; Мн – моноциты; Лф – лимфоциты; Мет М – метомиелоциты; ПН – палочкоядерные нейтрофилы; СН – сегментоядерные нейтрофилы; Пл – плазмоциты; Эф – эозинофилы.

Для профилактики ранней гипогалактии применялась комплексная методика [5], включающая ежедневное дородовое (за 10-14 дней до родоразрешения) и послеродовое сцеживание секрета молочных желез; воздействие видимым инфракрасным поляризованным светом (ВИП-свет) на молочные железы 2 раза в день в течение первых 5 дней послеродового периода (свет лампы Биоптрон направляется под прямым углом на расстоянии 3–4 см на участок ареолы выше соска левой, затем правой молочной железы, экспозиция – 8 мин на одну точку, временной интервал между процедурами в течение дня 3–

4 часа, непосредственно перед и после сеанса участок воздействия обрабатывают окси-спреем); прием метоклопрамида по 10 мг 1 раз в день первые 3 дня послеродового периода.

В работе применялись статистические методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа в параметрическом и непараметрическом вариантах. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Определение статистической разницы между данными групп сравнения проводилось с использованием критерия Стьюдента и дисперсионного анализа по Фишеру – Снедекору, U-критерия Манна – Уитни. Эффективность предлагаемого комплексного метода профилактики нарушения становления лактации оценивалась стандартами доказательной медицины [6].

Полученные результаты и их обсуждение

Степень готовности молочных желез к лактации у здоровых родильниц (контрольная группа) в 100 % наблюдений соответствовала динамическому морфотипу мазка, что свидетельствует о физиологической перестройке функциональной активности молочных желез в период лактогенеза. При тяжелых формах ПН (2б группа) в 66,7 % и 25 % имели место инертный и переходный морфотипы мазков соответственно, что характеризует нарушения становления лактационной функции у 91,7 % родильниц, лишь у 8,3 % родильниц прогноз по физиологическому течению лактогенеза оставался благоприятным (динамичный морфологический тип мазка). У родильниц с дисфункцией плаценты (2а группа) неблагоприятный прогноз становления лактации отмечен у 76,6% (инертный – 43,3%; переходный 33,3% типы мазков), благоприятный – у 23,3% (динамичный тип мазка). В целом во II группе сравнения неблагоприятный прогноз становления лактации отмечен у 82,3% родильниц, благоприятный – у 17,7%. Данные, полученные при обследовании I (основной группы) родильниц, кардинально отличались от II группы сравнения, которой не проводились превентивные мероприятия, согласно разработанному методу.

Результаты диагностики самого неблагоприятного типа мазка (инертный) показали снижение его частоты по сравнению со II группой на 17,9 %, при этом соответственно на 17,9 % увеличилась частота сомнительного (переходный тип мазка) и благоприятного (динамичный морфотип) прогноза. Следовательно, уже в динамике проводимого превентивного лечения отмечается большая готовность молочных желез к полноценной лактационной функции.

Оценка гормональной регуляции становления лактации по динамике ПРЛ показала позитивное влияние проводимых профилактических мероприятий как на пульсаторный уровень ПРЛ, так и его базальную секрецию (таблица 1).

Таблица 1

Уровень пролактина в сыворотке крови родильниц групп сравнения в динамике превентивной терапии (медиана (межквартильный интервал 25–75 квартиль; мМЕ/л))

Группы сравнения	Сутки послеродового периода	
	1-е сутки	5-е сутки
1а группа (n =29)		
- базальный уровень	2705** (2449-2986)	6829 (6542-7156)
- стимулированный уровень	-	7342** (6821-7738)
1б группа (n =22)		
- базальный уровень	2670** (2381-2895)	6365 (6043-6691)
- стимулированный уровень	-	8104 *,** (7756-8531)
2а группа (n =21)		
- базальный уровень	2654** (2386-2873)	4977** (4659-5286)
2б группа (n =18)		
- базальный уровень	2531** (2245-2789)	4232** (3984-4479)
Контрольная группа (n = 20)	3849 (3492-4287)	6554 (6247-6918)

* – различия статистически значимы по сравнению с базальным уровнем ПРЛ (P<0,05);
** - различия статистически значимы по сравнению с контролем (P<0,05).

Достоверное снижение базального уровня ПРЛ, по сравнению с контрольной группой, имело место на 1-е сутки послеродового периода, до начала светотерапии и приема метоклопрамида, как в I, так и во II группах. На 5-е сутки в I группе, по окончании применения профилактического комплекса, отмечено повышение базального уровня ПРЛ до контрольных значений (P>0,05), при этом стимулированный уровень ПРЛ (через 30 минут после сеанса светотерапии) достоверно превышал содержание ПРЛ у родильниц группы контроля. На 5-е сутки послеродового периода у родильниц II группы сохранялось достоверное снижение базального уровня ПРЛ по сравнению с контролем. При этом суточное количество молока на 5-е сутки послеродового периода у родильниц I группы составило 490±21 мл, во II группе – 299±31 мл и в контрольной группе – 498±35 мл (P_{1-2} <0,05).

Результаты исследования по содержанию про- и противовоспалительных интерлейкинов и уровню ЛИИ на 5-е сутки послеродового периода (после окончания превентивных мероприятий) свидетельствуют о достоверно значимом системном действии комплексной превентивной терапии, в частности, светотерапии ВИП-светом с реализацией противовоспалительного и иммуномодулирующего биоэффектов: к 5-м суткам лечения концентрация провоспалительного ИЛ-6 в крови снижается в 1а подгруппе в 2,2 раза, в 1б – в 2,6 раза, при этом концентрация противовоспалительного ИЛ-10 увеличивается в 1а подгруппе в 2 раза, в 1б – в 2,5 раза, уровень ЛИИ снижается ниже значений контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2

Содержание провоспалительного ИЛ-6, противовоспалительного ИЛ-10 и уровень ЛИИ у обследованных родильниц после окончания превентивных мероприятий (медиана (межквартильный интервал 25–75 квартиль))

Показатель	Подгруппы сравнения				
	1а (n=21)	1б (n=18)	2а (n=29)	2б (n=22)	Контрольная группа (n=20)
ИЛ-6, пкг/мл	25 (18-32)	28 (20-35)	55* (47-64)	74* (62-87)	24 (18-30)
ИЛ-10, пкг/мл	68* (59-78)	79* (66-88)	34 (28-39)	32 (26-37)	38 (29-47)
ЛИИ	1,31* (1,26-1,35)	1,33* (1,30-1,37)	1,53* (1,50-1,57)	1,58* (1,53-1,62)	1,46 (1,42-1,49)

* – различия статистически значимы по сравнению с контролем (P<0,05).

Разработанный метод профилактики ранней гипогалактии является высоко результативным (ЧБНЛ= 1,6, 95 % ДИ 1,2 – 2,1; ОШ= 41,9, 95 % ДИ 32,4- 50,5), так как комплексность и последовательность мероприятий способствуют становлению рефлекса отделения молока, функциональной стимуляции пульсаторного уровня пролактина и стимуляции базального уровня пролактина, нормализации соотношения про- и противовоспалительных интерлейкинов, общего реактивного потенциала организма.

Заключение. Таким образом, применение с профилактической целью дородового и послеродового сцеживания, светотерапии ВИП-светом, метоклопрамида нормализует базальный уровень ПРЛ, стимулирует его пульсаторный уровень, оптимизирует становление рефлекса отделения молока, что благоприятно сказывается на течении лактогенеза, способствует значительному снижению реализации ранней гипогалактии. Полученные данные по содержанию про- и противовоспалительных цитокинов, уровню ЛИИ и ПРЛ подтверждают патогенетическую обоснованность предлагаемого комплекса превентивных мероприятий и могут служить критериями контроля эффективности профилактического лечения.

Список литературы

1. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Максимова О.В. Результаты клинической апробации оценочной шкалы диагностики плацентарной недостаточности // Самарский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – Т. 42. – С. 33-39.
2. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты клинической апробации комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2-2. – С. 371- 375.

3. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 20-25.

4. Табельская Т.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Тезиков Ю.В. Состояние сосудисто-тромбоцитарного, цитокинового, гемокоагуляционного гомеостаза у беременных на ранних сроках физиологической гестации // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5-4. – С. 1459- 1462.

5. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартия М.А., Салов В.В. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии // Уральский медицинский журнал. – 2010. – №3 (68). – С. 42-48.

6. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Табельская Т.В., Ильяшевская Р.Я., Меркулова В.И. Сравнительная оценка эффективности методов превентивной монотерапии преэклампсии у беременных группы высокого риска // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. - Т. 16, № 5-4. - С. 1471- 1474.

7. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Кутузова О.А. Фибронектин как маркер состояния гиперкоагуляции у беременных с осложненным течением ранних сроков гестации // Гематология трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № S1(1). – С. 73.

8. Фролова Н.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Обоснование выбора ангиопротектора диосмина в качестве профилактического агента преэклампсии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2-2. – С. 398- 403.

9. Фролова Н.А., Табельская Т.В., Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование преэклампсии путем мониторинга сывороточных уровней антиэндотелиальных антител // Российский иммунологический журнал. – Т.9 (18), №1 (1). – С. 194-196.

10. Neerhof M.G., Thaete L.G. Fetal response to chronic placental insufficiency. Semin. Perinatol. – 2008. – № 3. – P. 201-5.