

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КОНТРАКТИЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ПРИ ДИСКООРДИНАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Боташева Т.Л.¹, Григорянц А.А.¹, Авруцкая В.В.¹, Крукиер И.И.¹, Заводнов О.П.¹, Железнякова Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: t_botasheva@mail.ru

В статье представлены данные об особенностях сократительной активности матки при физиологической беременности, сахарном диабете 1 типа и гестационном сахарном диабете. Научный интерес к особенностям маточной активности при сахарном диабете определяется тем, что на его фоне часто развивается дискоординация родовой деятельности. Исследована контрактильная активность правых и левых отделов матки в предродовом периоде и первом периоде родов у женщин с физиологической беременностью и сахарным диабетом, а также определен уровень экспрессии некоторых цитокинов и биологически активных пептидов. Установлено, что возбудимость правых отделов матки в сроки беременности 38-40 недель выше, чем левых. Двусторонняя форма маточной активности, которая способствует открытию шейки матки во время родов, наиболее часто регистрировалась у женщин с физиологической беременностью. У женщин с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом в предродовом периоде и родах значимо чаще отмечался паттерн «отсутствие маточной активности», что свидетельствует о дисфункциональных отклонениях в механизмах, опосредующих запуск полноценной сократительной активности матки во время родов. Подавление маточной активности у пациенток с сахарным диабетом сопровождалось снижением уровня окситоцина, а также выраженным дисбалансом продукции ИЛ-1 β , ТФР- β и ФНО- α , опосредованно контролирующих открытие кальциевых каналов, влияющих на физиологическое соотношение внеклеточного и внутриклеточного кальция и способствующих формированию слабости родовой деятельности.

Ключевые слова: физиологическая беременность, сахарный диабет, сократительная активность матки, ангиогенные факторы, цитокины, гормоны.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VARIOUS FORMS OF CONTRACTIVE UTERINE ACTIVITY IN DISCOORDINATION OF LABOUR IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

Botasheva T.L.¹, Grigoryants A.A.¹, Avrutskaya V.V.¹, Krukier I.I.¹, Zavodnov O.P.¹, Zheleznyakova E.V.¹

¹Federal State Budget Establishment of High Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: t_botasheva@mail.ru

The article presents data on the characteristics of contractive activity of the uterus in case of physiological pregnancy, type 1 diabetes and gestational diabetes mellitus. Scientific interest in the peculiarities of uterine activity in diabetes mellitus is determined by the fact that discoordination of labor activity often develops against its background. The contractive activity of the right and left uterine parts in the pre-natal period and in the first period of labor in women with physiological pregnancy and diabetes mellitus was studied, and the level of expression of some cytokines and biologically active peptides was determined. It was found that the excitability of the right uterine parts in the gestation period of 38-40 weeks is higher than that of the left. Two-sided form of uterine activity, which contributes to the opening of the cervix during labor, was most often recorded in women with physiological pregnancy. In women with type 1 diabetes and gestational diabetes in the pre-natal period and childbirth, the pattern of "lack of uterine activity" was noted more often, which indicates dysfunctional deviations in mechanisms mediating the initiation of full contractile activity of the uterus during childbirth. Suppression of uterine activity in patients with diabetes mellitus was accompanied by a decrease in the level of oxytocin, as well as a pronounced imbalance in production of IL-1 β , TGF- β and TNF- α , which indirectly controlled the opening of calcium channels that affect the physiological ratio of extracellular and intracellular calcium and contribute to the development of weakness in labor.

Keywords: physiological pregnancy, diabetes mellitus, contractile activity of the uterus, angiogenic factors, cytokines, hormones.

Изучение механизмов регуляции родовой деятельности по-прежнему является одной

из центральных проблем современного акушерства. Аномалии сократительной деятельности матки в родах встречаются у 7-20% женщин [1-3], 12% из которых отмечаются у женщин с гестационным сахарным диабетом и сахарным диабетом 1 типа [4; 5]. Внедрение в акушерскую практику различных методов подготовки к родам, профилактики и лечения аномалий родовой деятельности, хотя и позволило незначительно снизить количество патологических родов, но не решило проблему [6-8]. В настоящее время отсутствуют высокоэффективные и вместе с тем абсолютно безопасные методы профилактики и лечения дискоординации родовой деятельности, а также окончательно не разработаны эффективные критерии ее прогнозирования.

В современной отечественной и зарубежной литературе существует несколько точек зрения на формирование родовых схваток, на их регуляцию и динамику. Классическая точка зрения, которой придерживается ряд отечественных авторов [3; 9], опирается на работы, опубликованные в 50-х годах XX века [10]. В норме сократительная активность матки (САМ) инициируется пейсмейкером, расположенным в зоне правого трубного угла, которые развиваются по принципу нисходящего тройного градиента. Прогрессирование родов при этом сопровождается контракцией-ретракцией-дистракцией мышечных волокон, определяя функциональную гетерогенность различных отделов миометрия.

Имеются также данные о неоднородности матки (правые и левые ее отделы) по уровню сократительной активности в зависимости от характера течения гестации: для неосложненной беременности характерна односторонняя (в наибольшем числе случаев правосторонняя) активность, тогда как для угрозы преждевременных родов – ее двусторонний паттерн [9; 11]. Между уровнем сократительной активности матки и изменениями со стороны родовых путей существует выраженная функциональная взаимосвязь, что определяет актуальность ее изучения у женщин с СД-1 и ГСД, так как сахарному диабету принадлежат ведущие позиции в формировании дискоординации родовой деятельности.

В регуляции маточной активности ведущие позиции принадлежат пептидному гормону окситоцину, который помимо запуска САМ выполняет в организме различные функции, в основном связанные с процессом родов и лактацией [12]. Мембранные рецепторы окситоцина найдены в тканях матки и молочной железы [2]. В настоящее время научный интерес прикован к «гормону родов» релаксину, обуславливающему лизис хряща лонного сочленения, а также обеспечивающему расслабление связок малого таза, влияющее на раскрытие шейки матки и т.д. [2]. Однако его значение в разворачивании родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом изучено недостаточно.

В некоторых публикациях последних лет обсуждаются различные аспекты роли

цитокинов в регуляции гестационных механизмов, в том числе в причастности к регуляции маточной активности [13-15]. Важная роль цитокинов определяет их участие в межклеточных и межсистемных взаимодействиях, дифференцировке, функциональной активности клеток и других процессов. К числу наиболее важных цитокинов, вырабатываемых плацентой, относятся провоспалительные цитокины: интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Следует отметить, что ФНО- α индуцирует синтез ИЛ-1 β [15]. Важная роль принадлежит и трансформирующему фактору роста β (ТФР- β). При его непосредственном участии осуществляется трансформация и миграция клеток зародыша в раннем эмбриогенезе. Он имеет большое значение в процессе органогенеза. Известно, что ТФР- β , выделенный из плацентарной ткани, осуществляет местную регуляцию пролиферативных процессов, а также обеспечивает инвазию цитотрофобласта [14; 15]. Участие вышеперечисленных биохимических показателей в формировании различных видов САМ и развертывание полноценной родовой деятельности у женщин с СД-1 и ГСД ранее не рассматривались.

Цель

Изучение особенностей сократительной деятельности правых и левых отделов матки в третьем триместре гестации и первом периоде родов и определение ее взаимосвязи с продукцией окситоцина, релаксина и некоторых цитокинов у женщин с неосложненной беременностью, сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом.

Материал и методы исследования

Обследовано 385 беременных, проходивших плановое обследование в Ростовском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии по программе «Акушерский мониторинг» с 2015 по 2017 г. Были сформированы 3 клинические группы: первая группа – 130 беременных с сахарным диабетом 1 типа; вторая – 135 с гестационным сахарным диабетом (по МКБ-10 «сахарный диабет, впервые развившийся во время беременности») и третья – 120 женщин с физиологическим (неосложненным) течением беременности. Выбор клинических групп обусловлен разницей в патогенетических механизмах гестационного сахарного диабета и сахарного диабета первого типа.

В исследование пациентки включались на основании письменного информированного согласия на требуемые медицинские вмешательства.

Критерии включения: первобеременные в зрелом возрасте (первый период) от 20 до 35 лет с одноплодной беременностью с физиологическим течением беременности и беременностью, осложненной сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом.

Диагностика сахарного диабета 1 типа и гестационного сахарного диабета у

исследуемых проводилась на основании диагностических критериев ВОЗ (1999-2013), изложенных в национальных клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 7-й выпуск (2015).

Критерии исключения: повторнобеременные и повторнородящие, пациентки с ВПР и ХА у плода, декомпенсированные формы экстрагенитальной и эндокринной патологии, в том числе и манифестный СД, пациентки после программ ВРТ.

Маточные сокращения (МС) регистрировались с помощью метода наружной механогистерографии (МГГ), которая осуществлялась с использованием двух кардиотокографов (Oxford Sonicaid Team Duo (США), анализатор Humalyzer 2000 human (Германия) с компьютерной обработкой), параллельно с симметричных участков правых и левых отделов передней брюшной стенки на уровне пупочного кольца в течение 40 минут.

Уровень цитокинов в венозной крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (счетчик с программным обеспечением Victor – Finland). Для определения ФНО- α использовали иммуноферментные наборы (Cytimmunesystems, USA). Содержание ТФР- β определяли иммуноферментными наборами R&Dsystems, USA; ИЛ-1 β определяли при помощи тест-системы фирмы Cytimmune, USA. Содержание интерлейкинов измеряли методом «сэндвич» - варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител. Уровень окситоцина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOSOURCE (USA).

Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали параметрический критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Корреляционный анализ выполнен методом Пирсона и Спирмена с расчетом коэффициента ранговой корреляции (r) и вычислением его средней ошибки. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. фирмы Stat Soft. Inc.) и Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам механогистерографии обнаружено, что у женщин с неосложненной беременностью, СД-1 и гестационным сахарным диабетом в предродовом периоде преобладала односторонняя (преимущественно правосторонняя) САМ, однако ее доля в группе контроля была существенно выше, чем у женщин с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом (рис. 1).

У женщин с СД-1 отмечался наибольший процент «немых» (отсутствие контракций) МГГ. Паттерн «двусторонние маточные контракции» как в третьем триместре, так и в родах встречался в 2 раза чаще в случае неосложненной беременности по сравнению с пациентками, страдавшими СД-1 и ГСД.

Двусторонние (изометрические) МС, способствующие динамике шейки матки, у респонденток с СД-1 и ГСД регистрировались только в случае однонаправленного увеличения экспрессии ТФР-β, ФНО-α и окситоцина в преддверии родов (рис. 2).

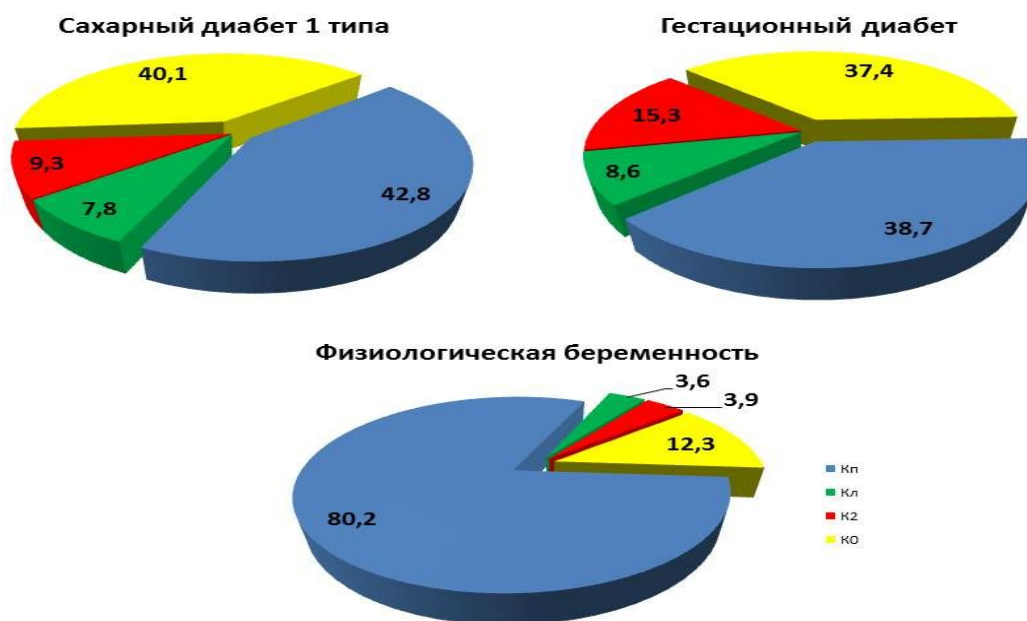


Рис. 1. Характер маточных контракций в сроки 38-40 недель при сахарном диабете I типа, гестационном сахарном диабете и неосложненной беременности

Представлены абсолютные и относительные величины (Кп – правосторонние контракции, Кл – левосторонние контракции, К2 – двусторонние контракции, К0 – отсутствие контракций).

В процессе анализа результатов исследования экспрессии факторов клеточной регуляции, опосредующих возникновение маточных контракций в предродовом периоде, наибольший статистический отклик в случае неосложненной беременности зарегистрирован в отношении ИЛ-1β и ФНО-α.

Их продукция в первом периоде родов была увеличена в 2,8 раза ($p=0,0183$) и в 2 раза соответственно ($p=0,0354$) в сравнении с данными до родов. Известно, что ФНО-α является важным фактором, влияющим на состояние кальциевых каналов, и выявленное двукратное увеличение его указывает на существование одного из путей, обеспечивающих повышение концентрации внутриклеточного кальция, ведущего к сокращению гладкой мускулатуры матки [14; 15].

Также к концу родов был повышен уровень ТФР-β, но в значительно меньшей степени (на 60%, $p=0,0489$). При этом для предродового периода у пациенток с неосложненной беременностью было характерно преобладание правосторонней формы САМ, тогда как в первом периоде родов доминировали двусторонние генерализованные изометрические контракции.

Данные литературы свидетельствуют о том, что в механизмах регуляции родовой деятельности принимают участие подсистемы, особая роль среди которых принадлежит системе цитокинов, факторов роста и интерлейкинов [13-15]. Так, например, известно, что ФНО- α и ИЛ-1 β участвуют в активации синтеза простагландинов и в матке, и в плаценте, и в плодных оболочках, а также существенно повышают чувствительность окситоциновых рецепторов [2]. Установлено, что при физиологической беременности в предродовом периоде уровень окситоцина был повышен на 32% ($p=0,0318$). Уровень релаксина был выше на 27% в предродовом периоде по сравнению с осложненной беременностью.

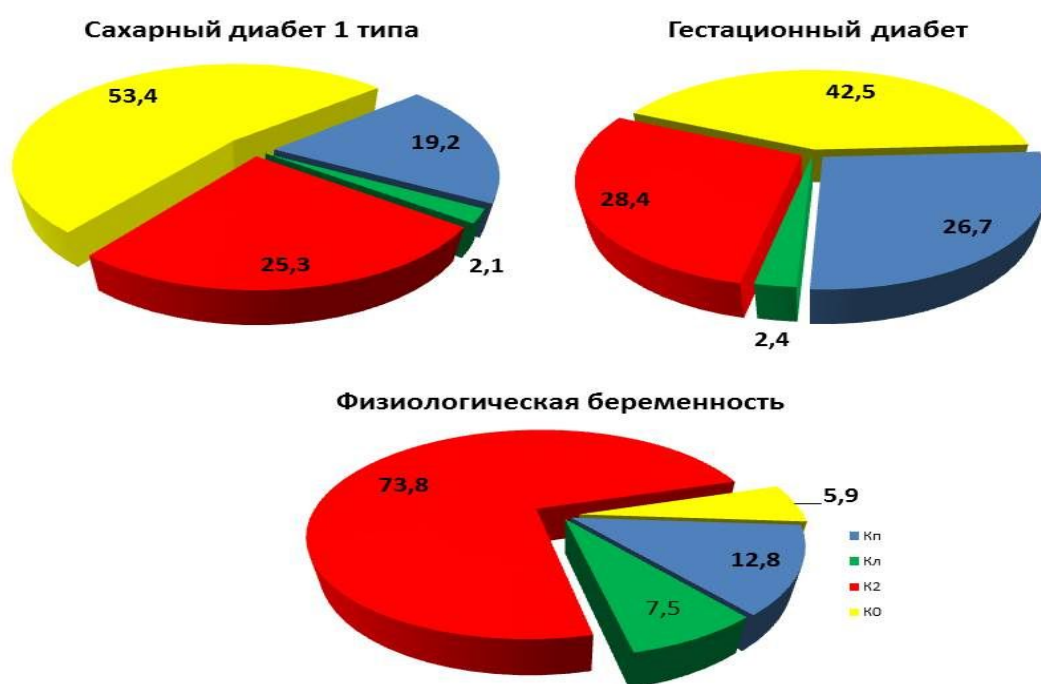


Рис. 2. Характер маточных контракций в первом периоде родов при сахарном диабете 1 типа, гестационном сахарном диабете и неосложненной беременности

Представлены абсолютные и относительные величины (Кп – правосторонние контракции, Кл – левосторонние контракции, К2 – двусторонние контракции, К0 – отсутствие контракций).

Продукция цитокинов до родов у пациенток с СД-1, у которых преобладала градация «отсутствие маточных контракций», была снижена в сравнении с неосложненной беременностью: так, экспрессия ФНО- α и ТФР- β была выше на 51% ($p=0,0215$); продукция окситоцина накануне родов была значительно ниже (на 76%, $p=0,0391$) по сравнению с неосложненной беременностью; экспрессия релаксина имела тенденцию к снижению. Доказано, что ФНО- α , способен индуцировать активность фосфолипазы А₂, опосредуя ускорение каскада арахидоновой кислоты, приводящего к модификации синтеза простагландинов [15] и сократительной активности матки. При гестационном сахарном диабете наибольшие изменения наблюдались в экспрессии ИЛ-1 β : его уровень в

предродовом периоде был выше в 2,7 раза ($p=0,0196$) в сравнении с неосложненной беременностью. Уровень ФНО- α и ТФР- β был выше на 53,4% и 51,2 % ($p=0,0312$ и $p=0,0275$ соответственно). Уровень окситоцина статистически значимо (на 93%, $p=0,0168$) был выше в предродовом периоде по сравнению с первым периодом родов, а содержание ФНО- α и ИЛ-1 β было ниже на 49% ($p=0,0361$) и 43% ($p=0,0487$) соответственно, что объясняет преобладание паттерна «отсутствие маточной активности» в этой клинической группе в родах.

Для изучения интегративных связей между функциональными показателями САМ и биохимическими ее маркерами проведен корреляционный анализ. В него были включены различные формы маточных сокращений (правосторонняя, левосторонняя, двусторонняя и отсутствующая САМ), а также значения ФНО- α , ТФР- β , ИЛ-1 β , окситоцина и релаксина.

В предродовом периоде в случае неосложненной беременности были выявлены положительные корреляции между правосторонней формой САМ и уровнем ФНО- α ($r=0,8$). Для пациенток с сахарным диабетом 1 типа в предродовом периоде были характерны связи между уровнем окситоцина и двусторонним паттерном маточной активности (положительная сильная корреляция $r=0,9$); между уровнем релаксина и паттерном «отсутствие сократительной активности» (положительная корреляция средней силы $r=0,5$), между уровнем ТФР- β и двусторонним паттерном САМ (положительная связь средней силы $r=0,6$). Для пациенток с гестационным сахарным диабетом в предродовом периоде были характерны корреляции между уровнем релаксина и отсутствием сократительной активности (положительная сильная корреляция $r=0,9$); уровнем окситоцина и паттерном «двусторонняя САМ» (положительная сильная связь $r=0,8$).

В первом периоде родов у женщин с физиологической беременностью установлена значимая корреляция между уровнем окситоцина и двусторонним паттерном САМ (положительная сильная связь $r=0,9$), уровнем релаксина и двусторонним паттерном САМ (отрицательная связь средней силы $r=0,5$). При сахарном диабете 1 типа и гестационном сахарном диабете выявлена корреляция между уровнем окситоцина и паттерном «отсутствие маточной активности» (отрицательная связь средней силы $r=0,4$ и $r=0,5$ соответственно).

Заключение

При неосложненной беременности, сахарном диабете 1 типа и гестационном сахарном диабете возбудимость правых отделов матки в 38-40 недель выше, чем левых. Двусторонняя САМ, способствующая открытию шейки матки, чаще регистрируется в случае неосложненной беременности. В случае СД-1 и ГСД в предродовом периоде и родах значимо чаще регистрируется паттерн «отсутствие маточных сокращений», что указывает на существование дисфункциональных отклонений в механизмах, опосредующих запуск

полноценной САМ. Наличие сильных отрицательных корреляций с уровнем ФНО- α объясняется тем, что он, являясь одним из цитокинов, опосредованно контролирующим открытие кальциевых каналов, изменяет его экспрессию при сформировавшейся слабости родовых сил и влияет на соотношение внеклеточного и внутриклеточного кальция, тем самым вызывая нарушение САМ у женщин с СД-1 и ГСД. Значимые корреляции с ИЛ-1 β , ТФР- β и ФНО- α в преддверии и первом периоде родов с локализованной (односторонней) и генерализованной (двусторонней) САМ у пациенток с неосложненной беременностью свидетельствует об участии цитокинов в стимуляции экспрессии простагландинов E2 и F2 α , которые являются непосредственными индукторами и регуляторами сократительной активности матки.

Список литературы

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М., 2012. – 670 с.
2. Киселев А.Г. Возможные механизмы прямой регуляция опиатными анальгетиками сократительной активности матки человека, индуцированной окситоцином, на модели родов в эксперименте на изолированных полосках миометрия / А.Г. Киселев, А.Г. Савицкий, Е.С. Орлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 31-37.
3. Савельева Г.М. Акушерство и гинекология / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.
4. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология. Руководство / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.
5. Restrepo-Moreno M. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion and real time continuous glucose monitoring in two specialized centers in Medellin, Colombia / M. Restrepo-Moreno, A. Ramírez-Rincón, J. Hincapié-García et al. // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 696-700.
6. Боташева Т.Л. Немедикаментозные методы коррекции сократительной активности матки при угрозе преждевременных родов во II-III триместре беременности в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 1. – С. 98-101.
7. Савельева Г.М. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 24-29.
8. Манухин И.Б. Методы прогнозирования дистресса плода в родах / И.Б. Манухин, Я.В.

Антимонова, М.И. Кузнецов // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10-14.

9. Романова О.А. Особенности контрактальной активности матки во II–III триместре беременности в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» при использовании иглорефлексотерапии в лечении угрожающего прерывания беременности / О.А. Романова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6367> (дата обращения: 15.05.2018).

10. Alvarez H. The normal and abnormal contractility waves of uterus during labor / H. Alvarez, R. Caldeyro-Barcia // Gynackologia (Basel). – 1954. – Vol. 139, N 2. – P. 190-212.

11. Агаджанян Н.А. Нормобарическая оксигенотерапия в лечении осложнённой беременности у женщин с различной стереофункциональной организацией репродуктивной системы / Н.А. Агаджанян [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 1. – С. 79-84.

12. Габаева М.М. Особенности функционального состояния плодов и сократительной активности матки при различной степени биологической готовности к родам: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01; 14.03.03. – Санкт-Петербург, 2012. – 23 с.

13. Боташева Т.Л. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 22-27.

14. Крукиер И.И. Динамика продукции цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах при беременности, осложненной сахарным диабетом / И.И. Крукиер [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № SV. – С. 265.

15. Левкович М.А. Оценка цитокинового баланса околоплодных вод беременных с плацентарной недостаточностью при ранней и отсроченной манифестации церебральной патологии у их новорожденных / М.А. Левкович [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 408-410.