

ՄԻԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՆԱՀԱՊԵՏՅԱՆ ՆԵԼԼԻ ԱՐԱՄԻ

ԿՈՐՏԻԶՈՒԻ, ԻՆՏԵՐԼԵՅԿԻՆ 2-Ի և ԻՆՍՈՒԼԻՆԱՆՍԱՆ ԱՃԻ ԳՈՐԾՈՆԻ  
ԱԽՏՈՐՈՇԻՉ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԵՍՏՈԶՆԵՐԻ և ՊՏՂԱԶՐԵՐԻ ՎԱՂԱԺԱՍ  
ԱՐՏԱՀՈՍՔԻ ԴԵՊԹՈՒՄ

ԺԴ. 00.01 - “Մանկաբարձություն և զինկելոլոգիա” մասնագիտությամբ բժշկական  
զիտությունների թեկնածուի աստիճանի հայցման ատենախոսության  
ՄԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան 2016

---

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

НАГАПЕТЯН НЕЛЛИ АРАМОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ КОРТИЗОЛА,  
ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ  
ГЕСТОЗАХ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.00.01 - “Акушерство и гинекология”

Ереван – 2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊԲՀ գիտակոորդինացիոն խորհրդում 2014թ-ին

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ գիտությունների վաստակավոր գործիչ,  
բ.գ.դ. պրոֆեսոր Գ.Ա. Բեգլարյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ. պրոֆ Լ.Ռ. Աբրահամյան  
բ.գ.դ. Է.Մ. Շամբարձումյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Մոր և մանկան առողջության պահպանման  
գիտահետազոտական կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2017թ. հունվարի 31-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող 061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կոռյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքվել է 2016թ. Դեկտեմբերի 28-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտ. քարտուղար՝  
բ.գ.դ., պրոֆ.



Տ.Գ. Ավագյան

---

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного совета ЕГМУ в 2014 г.

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки РА, д.м.н., профессор  
Г.А. Бегларян

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор Л.Р Абрамян  
д.м.н. Э.М. Амбарцумян

Ведущая организация:

Научно-исследовательский центр по охране  
здоровья матери и ребенка МЗ РА

Защита диссертации состоится 31 января, 2017 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета 061 по “Акушерство, гинекологии и онкологии” действующего в Ереванском государственном медицинском университете им. М.Гераци (РА, 0025, г.Ереван, ул.Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци  
Автореферат разослан 28 декабря, 2016г.

Ученый секретарь специализированного совета,  
д.м.н., проф.



Т.Г. Авакян

**Актуальность темы.** Преэклампсия (ПЭ) до настоящего времени остается главенствующей причиной перинатальной заболеваемости и смертности (Abdel Razik M. et al., 2016). Несмотря на то, что ПЭ находится под пристальным вниманием специалистов в течение последних столетий, основным методом лечения тяжелых форм заболевания остается прерывание беременности. Методы прогнозирования ПЭ недостоверны, точные предикторы не определены (Сидорова И.С. и соавт., 2015).

ПЭ ведет к возрастанию частоты оперативных вмешательств, к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем, что негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни. У женщин с пре- или эклампсией в анамнезе в последующем имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, патологии почек и органов зрения, сахарного диабета, нарушения памяти (Перфилова В.Н. и соавт., 2014; Phoa K.Y. et al., 2016). Частота заболевания в среднем по миру составляет 3-5% (Chen Q. et al., 2016).

У беременных с ПЭ достоверно чаще по сравнению с физиологически протекающим гестационным процессом наблюдались хроническая плацентарная недостаточность (в 5,4 раз чаще), гипоксия плода (в 4,6 раз чаще), преждевременные роды на сроке до 34 недели гестации (в 2 раза чаще), и родоразрешение путем операции кесарева сечения (в 2,5 раза чаще) (Макулова М.В., 2015).

По данным российских авторов ПЭ занимает третье место в структуре летальности беременных, на ее долю приходится 15-25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при преэклампсии встречаются в 20-30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56%, а перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную, достигая 12%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у каждого пятого ребенка, родившегося у матери с преэклампсией, нарушено физическое и психоэмоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте (Крамарский В.А. и соавт., 2016).

Несмотря на успехи последних лет, единственным действительно эффективным методом лечения тяжелой преэклампсии считается родоразрешение (Багомедов Р.Г., Омарова Х.М., 2015).

До настоящего времени нет единого мнения о том, что является пусковым механизмом развития данной патологии. К наиболее вероятным причинам развития ПЭ относят: нарушение процессов перекисного окисления липидов на фоне антиоксидантной недостаточности (Ахтамьянов Р.Р. и соавт., 2015); полиморфизма генов рецепторов ангиотензина II, участвующих в системных процессах регуляции артериального давления (Дзансолова А.В. и соавт., 2015); недостаточность процессов

инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий (Щеголев А.И. и соавт., 2016); дисфункцию эндотелия (Vinayagam V. et al., 2016); нарушения баланса иммунной системы (Sokolov D.I. et al., 2016).

На сегодняшний день пристальное внимание уделяется роли изменений цитокинового профиля в этиопатогенезе гестозов (Chau A. et al., 2016; Harmon A.C. et al., 2016). Роль провоспалительных (ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) заключается в обеспечении взаимодействия между иммунной системой матери и эмбриона, а в дальнейшем – плода. Цитокиновый каскад задействован в процессах цитотрофобластической инвазии, которая является ключевым моментом формирования системы мать-плацента-плод. Нарушение механизмов имплантации и плацентации сопровождается неадекватной гестационной перестройкой и в дальнейшем приводит к широкому спектру патологий, в том числе ПЭ (Александрова Н.В., Баев О.Р., 2011).

Однако аномальная цитотрофобластическая инвазия, по-видимому, не является неизбежной причиной преэклампсии. Вероятно, что это отдельное предрасполагающее состояние. Не все случаи развития преэклампсии ассоциированы с аномальным образованием плаценты (Сидорова И.С. и соавт., 2014).

Факторы роста являются достаточно информативными диагностическими критериями состояния фето-плацентарного комплекса. Причем, изменения уровней некоторых показателей факторов роста указывает на развитие недостаточности фето-плацентарного комплекса и может использоваться в качестве прогностического критерия развития гестоза с ранних сроков гестации (Давидян Л.Ю. и соавт., 2009).

В процессах развития ПЭ принимает участие и кортизол. Установлено, что ПЭ тяжелой степени протекает на фоне нарушенной реактивности организма: по гипер- и гипозэргическому типу. Для ПЭ на фоне гиперэргической реактивности организма характерны выраженный рост уровня кортизола и чрезмерная активация перекисного окисления липидов. При гипозэргической реактивности у беременных с ПЭ отмечается менее выраженный рост уровня кортизола и недостаточная активация перекисного окисления липидов (Литвинова Е.В., Чурилов А.В., 2008). Отмечено, что ПЭ характеризуется снижением в плазме уровня кортизола (639,0 нмоль/л). Наблюдаемая тенденция может отражать более интенсивный обмен глюкокортикоидов при гипертензивных расстройствах в течение гестационного процесса (Kosicka K. et al., 2015). Так же, при ПЭ определены повышенные уровни AnxA1 (аннексин - глюкокортикоид-регулируемый белок, ассоциированный с системным воспалительным фенотипом), что позволяет предполагать участие процессов дерегулирования белка в патогенезе ПЭ (Pecucci L.O. et al., 2015). Экспериментально установлено, что изменения плацентарного синтеза глюкокортикоидов может способствовать развитию ПЭ (Wang F. et al., 2014).

Таким образом, для уточнения степени риска развития ПЭ и адекватной профилактики, помимо анамнестических данных, необходимо иметь возможность выявления предикторов заболевания, в случае гестоза – маркеров эндотелиальной дисфункции (Мозговая Е.В. и соавт., 2015). К настоящему времени изучены и используются многие маркеры и медиаторы эндотелиальной дисфункции, а также изучается возможность применения проангиогенного белка PIGF и антиангиогенного протеина sFlt-1, циркулирующих в материнском кровотоке (Аверкиева В.С., Лисянская М.В., 2016).

Тем не менее, большинство этих показателей не являются специфическими маркерами ПЭ, и их изменение свидетельствует о возможном неблагоприятном исходе различного плана, в том числе и о наличии воспаления, тромбофилического риска, риска плацентарной недостаточности. Поэтому диагностика, лечение и профилактика ПЭ и характеристика биомаркеров, позволяющих определить риск развития ПЭ, по-прежнему остаются важной задачей современного акушерства (Абдуллаева Н.К., 2014; Крамарский В.А. и соавт., 2016).

Распространенность такого осложнения беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), не имеет тенденции к снижению и составляет при доношенном сроке от 8,2 до 19,6%, а при недоношенном - от 5 до 35%. Актуальность ПИОВ представляет собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике, так как роды на фоне ПИОВ часто сопровождаются аномалиями родовой деятельности, гипотоническими кровотечениями, высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения, развитием гипоксии и септических поражений плода, увеличением частоты оперативного родоразрешения (Аржаева И.А., 2104; Sirak B., Mesfin E., 2014).

Недавние исследования указывают на связь ПИОВ с нарушенной активацией провоспалительных цитокинов и факторов роста (Kucukgul S. et al., 2016).

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) представляют собой актуальную проблему современной медицины. Значительная часть публикаций по данному вопросу посвящена эндокринным аспектам. Имеются противоречивые сведения о влиянии данной молекулы на задержку внутриутробного развития. Изучение данных гормонов у матери позволит прогнозировать неблагоприятное течение беременности, сформировать группы риска, и тем самым улучшить исходы перинатального периода (Кочерова В.В., Щербак В.А., 2016).

Для прогнозирования хориоамнионита, ассоциированного с ПИОВ, предложено определение уровней сывороточного прокальцитонина, маркера активности моноцитов, в регуляции которой принимают активное участие цитокины (Thornburg L.L. et al., 2016). Роль хориоамнионита в инициации ПИОВ неоспорима (Ronzino-Dubost V. et al., 2016).

Как видно из отмеченного, несмотря на внедрение в акушерство и перинатологию высокотехнологичных методов исследования, средств профилактики и лечения осложнений, проблемы ПЭ по-прежнему, далеки от разрешения. Необходим поиск методов ранней диагностики, коррекции нарушений состояния матери и плода, способствующих благоприятному исходу беременности и родов и улучшающих качество жизни матери и ребенка (Перфилова В.Н. и соавт., 2014). Не менее актуальным остается поиск маркеров ПИОВ (Kumar D. et al., 2016; Nergiz Avcioglu S. et al., 2016).

Таким образом, для поддержания гомеостаза гестационного процесса необходим строгий баланс цитокинового каскада, иммунного статуса и аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Любое патологическое отклонение от нормы оказывает отрицательные эффекты на характер течения гестационного процесса, среди которых ПЭ и ПИОВ. Однако характер изменений перечисленных факторов воздействия и их прогностические возможности остаются дискутабельными, что и предопределило цель нашего исследования.

#### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования явилось определение клинического значения изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 в развитии гестозов и преждевременного излития околоплодных вод.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить динамику изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 при физиологическом течении беременности.
2. Определить клиническую значимость изменений уровней кортизола в развитии гестоза, преждевременного излития околоплодных вод и их ассоциации.
3. Определить клиническую значимость изменений уровней инсулиноподобного фактора роста в развитии гестоза, преждевременного излития околоплодных вод и их ассоциации.
4. Определить клиническую значимость изменений уровней интерлейкина-2 в развитии гестоза, преждевременного излития околоплодных вод и их ассоциации.
5. Провести сравнительный анализ характера изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста и интерлейкина-2 при гестозах, преждевременном излитии околоплодных вод и их ассоциации в сыворотке крови и амниотической жидкости.

#### **Научная новизна**

Изучена динамика изменений уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 и интерлейкина-2 в сыворотке крови беременных и околоплодных водах при физиологическом течении беременности и таких осложнениях гестационного процесса,

как преэклампсия и преждевременное излитие околоплодных вод, а так же при ассоциации отмеченных патологических состояний. Установлено, что концентрация кортизола и интерлейкина-2 в сыворотке крови при рассматриваемых осложнениях беременности достоверным изменениям не подвергается. В то же время определено, что уровни отмеченных факторов значимо возрастают в околоплодных водах при гипертензивных состояниях беременной. Достоверное снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 отмечено только в сыворотке крови при гестационном процессе осложненном ассоциацией преждевременного излития околоплодных вод и преэклампсии.

Значимых изменений данного показателя в околоплодных водах при отмеченном патологическом состоянии не установлено. Определено, что изменения концентраций кортизола и интерлейкина-2 в околоплодных водах могут служить маркерами прогнозирования преэклампсии.

Установлены нормативные значения концентраций кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 и интерлейкина-2 при физиологической беременности в сыворотке крови и околоплодных водах.

#### **Практическая значимость**

Обоснована целесообразность определения уровней кортизола, инсулиноподобного фактора роста-1 и интерлейкина-2 в сыворотке крови и околоплодных водах у беременных группы высокого риска развития преэклампсии и преждевременного излития околоплодных вод.

Полученные данные служат основой для разработки ранних методов диагностики, а, следовательно, и мероприятий, направленных на профилактику нарушений гестационного процесса.

При развитии клинической картины стало возможно проводить оценку степени тяжести заболевания на основании патогенетических факторов, осуществлять контроль за эффективностью терапии и выбор рациональной акушерской тактики.

Внедрение в клиническую практику комплекса перечисленных прогностических и диагностических мер позволяет добиться снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенных исследований и практические рекомендации внедрены в повседневную клиническую практику работы медицинского Центра «Бегларян», кафедры акушерства и гинекологии N1 ЕГМУ им. М. Гераци.

Материалы работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии N1 ЕГМУ им. М. Гераци и включены в курс лекций.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ.

### **Апробация работы**

Материалы и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на отчетной научной сессии ЕГМУ им. М.Гераци (Ереван, 2014), на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии N 1 ЕГМУ им. М.Гераци (Ереван, 2014).

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и общей характеристики обследованного контингента беременных, главы, отражающей результаты собственных наблюдений, главы, в которой приведено обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 199 источников, из них 98 – англоязычных. Работа иллюстрирована 7 рисунками, 15 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Обследовано 140 рожениц на сроке гестации 38-40 недель. Из них 90 с такими осложнениями беременности как ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией. В зависимости от диагностированной патологии были сформированы следующие клинические группы: I группа – роженицы с ПЭ (30 наблюдений); II группа – роженицы с ПИОВ (35 наблюдений); III группа – роженицы с сочетанием ПЭ и ПИОВ (25 наблюдений). Контрольную группу составили 50 рожениц с физиологическим течением беременности и срочными родами.

Наблюдение за характером течения беременности и родоразрешение обследованных женщин были осуществлены на базе МЦ “Бегларян” г. Ереван за период 2012-2014 гг.

### **Методы исследования**

#### **Диагностика ПЭ**

Выделяли ПЭ (умеренную и тяжелую) и эклампсию в соответствии с рекомендациями ВОЗ (World Health Organization, 2011) и Американского общества акушеров и гинекологов (ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists) (Schroeder В.М., 2002).

В соответствии с отмеченными рекомендациями ПЭ диагностируется при впервые выявленной артериальной гипертензии (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 недели гестации. Тяжелая ПЭ диагностируется при наличии двух или более следующих симптомов:

- АД 160/100 мм рт.ст. и более, измеренное не менее двух раз с интервалом в 6 часов при положении беременной лежа;

- протеинурия 5 г/сут белка и более или 3+ в отдельных порциях мочи, исследованных дважды на протяжении не менее 4 часов;
- олигурия 500 мл мочи в сутки и менее;
- отек легких или легочная недостаточность;
- боли в эпигастрии или правом подреберье, ухудшение функции печени;
- зрительные нарушения, неврологическая симптоматика;
- тромбоцитопения;
- выраженная задержка роста плода.

Отечный синдром не включен в диагностические критерии ПЭ, однако должен учитываться при оценке степени тяжести.

### **Диагностика ПИОВ**

1. Использование теста определения плацентарного  $\alpha$ -микроглобулина-1 (ПАМГ-1). Порядок проведения процедуры заключался в следующем: вводили во влагалище тампон на глубину 5-7 см не менее, чем на одну минуту, после чего погружали тампон в пробирку с растворителем на одну минуту, а затем на 5-10 минут помещали тест-полоску в пробирку. При наличии одной полоски судили об отсутствии повреждения плодного пузыря, а присутствие двух полосок позволяло диагностировать ПИОВ (Баев О.Р. и соавт., 2014).
2. Использование микроскопии мазка - при высыхании околоплодные воды кристаллизуются с образованием характерного рисунка в виде листьев папоротника на предметном стекле.

### **Забор околоплодных вод**

Забор околоплодных вод проводили на сроке гестации 38-40 недель. Использовали методику трансцервикального амниоцентеза с применением стандартных игл для спинномозговой пункции диаметром 20-22 G. По окончании процедуры шприц маркировали и отправляли в лабораторию.

**Определение уровней кортизола, ИФР-1 и ИЛ-2** в сыворотке крови и околоплодных водах проводили с использованием метода «ELISA». Сыворотка крови и амниотическая жидкость больных подвергалась иммуноферментному анализу (ELISA) на предмет определения уровней кортизола, ИФР-1 и ИЛ-2 с использованием коммерческих кит-наборов фирмы DRG-International Inc. (США).

Уровень исследуемых показателей определяли при помощи автоматического анализатора Stat-Fax 2600 (США) при длине волны 450нм.

### **Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате ACUVIX A-30, MEDISON SAMSUNG с использованием линейного датчика с частотой волны 3,5 мГц.

Предполагаемый объем околоплодных вод определяли при горизонтальном положении роженицы двумя методами.

Первый метод заключался в вычислении индекса амниотической жидкости (ИАЖ), который определяли согласно методике, предложенной J.P. Phelan и соавт. (1987). Живот беременной условно разделяли на четыре квадранта путем деления по вертикальной и горизонтальной срединной линиям на уровне ее пупка. В каждом квадранте определяли вертикальный промежуток жидкости между стенкой матки и мелкими частями плода. ИАЖ составлял сумму всех четырех отрезков, измеренных в миллиметрах.

Второй метод основан на определении максимального вертикального кармана в миллиметрах. Для измерения максимального вертикального кармана по методу F.A. Manning и соавт. (1981) выбирали наиболее глубокое пространство между стенкой матки и частями плода, свободное от петель пуповины. Если беременная не родоразрешалась в течение одной недели после обследования, исследование производилось повторно. Объем амниотической жидкости считался достаточным при ИАЖ более 63 мл и менее 240 мл, а также при максимальном вертикальном кармане более 30 мл и менее 50 мл.

#### **Допплерометрическое исследование**

Определение доплерометрических показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока проводили на диагностическом аппарате ACUVIX A-30, MEDISON SAMSUNG, работающих в режиме реального времени (частотный фильтр 100 Гц, конвексный датчик 3,5 МГц).

Определяли максимальную систолическую скорость кровотока (С) и конечную диастолическую скорость (Д). С использованием последних на основании ниже представленных формул вычисляли доплерометрические показатели сосудистого сопротивления.

По систолической скорости возможно судить о эластичности стенок исследуемого сосуда, артериальном давлении и вязкости крови. Диастолическая скорость зависит от состояния периферического сосудистого русла.

Вычисляли пульсационный индекс (ПИ) - отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью кровотока к средней скорости кровотока и индекс резистентности (ИР) – отражение разницы между систолическим и диастолическим кровотоком к систолическому. Исследование кровотока проводили в маточных артериях с обеих сторон, артерии пуповины, в ее средней части, на достаточном удалении от места вхождения в плаценту и брюшную полость плода, аорте плода и средней мозговой артерии плода (Медведев М.В. и соавт., 1999; Расулова Г.Т. и соавт., 2011).

### **Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2007. Использовались методы статистического анализа: расчет основных показателей описательной статистики по сформированным группам. Вычисляли t-критерий Стьюдента (TTEST). Различия считались значимыми при вероятности ошибки 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные результаты представлены в процентах и  $M \pm m$ , где M - среднее арифметическое аргументов (AVERAGEA), m - стандартное отклонение по генеральной совокупности (STDEV).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты, полученные нами при рассмотрении клинико-анамнестических данных обследованного контингента, соответствовали общепринятым положениям.

В наших исследованиях у женщин с ПИОВ (II и III группы) возрастной диапазон старше 35 лет суммарно отмечен в 18,3% (11) наблюдений. То есть, почти в каждом пятом случае. Сомнопроизвольные и искусственные аборты для отмеченных двух групп в анамнезе отмечали 30% (15) рожениц. Приведенные нами количественные показатели свидетельствуют о том, что значимыми факторами риска ПИОВ являются возраст беременных 35 лет и старше, медицинские и самопроизвольные аборты в анамнезе, многоплодие, истмико-цервикальная недостаточность.

Что касается результатов доплерометрического исследования, то полученные нами данные согласуются с положением о том, что при неосложненном течении первого периода физиологических родов ответная реакция плода на схватку проявляется снижением показателей периферического сосудистого сопротивления (дилатация сосудов), выражающемся повышением СДО, ПИ и ИР. Повышенные показатели сосудистой резистентности в артерии пуповины приводят к возрастанию перфузионного давления ответственного за процессы плацентарного обмена веществ. Отмеченная реакция связана с развитием компенсаторно-адаптационных механизмов плода в родах.

Перейдем к рассмотрению характера изменений концентрации кортизола в сыворотке крови и околоплодных водах (Таблица 1). У беременных контрольной группы в сыворотке крови концентрация кортизола составила  $1166,2 \pm 128,9$  нмоль/л и была наиболее высокой. При сочетанной акушерской патологии отмечено незначительное снижение рассматриваемого показателя на 12,3% - до  $1023,9 \pm 279,8$  нмоль/л.

Как при ПЭ, так и при преждевременном излитии околоплодных вод уровни гормона в сыворотке крови при доношенной беременности значительных изменений не претерпевали и соответствовали границам выше отмеченного интервала.

Иная картина установлена при рассмотрении изменений уровней кортизола в околоплодных водах. При наличии ПЭ концентрация гормона резко возрастала практически в 3 раза ( $p < 0,0005$ ). В то же время при преждевременном излитии околоплодных вод, несмотря на то, что средние значения рассматриваемого показателя возрастали почти в 2,5 раза, достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ). Данный факт обусловлен тем, что при отмеченной патологии концентрация кортизола колебалась в широком интервале – от 114,9 нмоль/л до 1454,9 нмоль/л и, соответственно, высокими значениями стандартного отклонения – 143,3 нмоль/л. Среди беременных с сочетанной акушерской патологией уровни кортизола достоверно отличались от таковых в контрольной группе и составили  $227,0 \pm 29,2$  нмоль/л ( $p < 0,0005$ ).

Таблица 1

Динамика изменения содержания кортизола в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциаций

Объект исследования	Содержание кортизола			
	Контрольная группа n=50	I группа (ПЭ) n=30	II группа (ПИОВ) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
Сыворотка крови (нмоль/л)	1166,2±128,9	1147,3±150,3 p>0,4	1037,7±165,7 p>0,4	1023,9±279,8 p>0,4
Амниотическая жидкость (нмоль/л)	147,9±21,5	424,4±65,3 p<0,0005	355,6±143,3 0,1>p>0,05	227,0±29,2 0,05>p>0,025

Примечание: p – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Таким образом, изменения концентрации кортизола в амниотической жидкости имеют достоверный характер только при обязательном присутствии у беременных ПЭ и не зависят от наличия или отсутствия сопутствующей ПЭ акушерской патологии.

По мнению некоторых исследователей, изменения секреции глюкокортикоидов могут лежать в основе ряда акушерских осложнений: ЗВУР, преждевременных родов, ПЭ, хориоамнионита.

В наших исследованиях во всех группах наблюдения, где имели место ЗВУР и хориоамнионит, отмечены в единичных случаях, что не позволяет разделить или опровергнуть отмеченную точку зрения.

Заключая рассмотрение полученных результатов, отметим, что факт резкого возрастания уровней кортизола в околоплодных водах при гестозах, ставит на повестку дня рассмотрение вопроса целесообразности определения данного показателя при проведении профилактики дыхательного дистресса плода для оптимизации используемых доз глюкокортикоидов.

Следующим показателем, который был рассмотрен нами, служил ИЛ-2. Динамика изменения содержания ИЛ-2 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией отображена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика изменения содержания интерлейкина-2 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Объект исследования	Содержание ИЛ-2			
	Контрольная группа n=50	I группа (ПЭ) n=30	II группа (ПИОВ) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
Сыворотка крови пг/мл	20,3±1,6	18,7±1,9 0,4>p>0,25	18,1±1,8 0,25>p>0,1	17,9±2,4 0,25>p>0,1
Амниотическая жидкость пг/мл	23,5±3,3	33,1±2,9 0,05>p>0,025	25,75±4,1 0,4>p>0,25	15,4±1,6 0,05>p>0,025

Примечание: p – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Уровни ИЛ-2 в сыворотке крови в рассматриваемых группах значимых изменений не претерпевали и соответствовали диапазону от 17,9±2,4 пг/мл в III группе до 20,3±1,6 пг/мл в контрольной (p>0,05).

Достоверные изменения данного параметра определены в околоплодных водах в группе рожениц с ПЭ, среди которых концентрация ИЛ-2 повышалась до 33,1±2,9 пг/мл (p<0,05) и у рожениц с сочетанием ПЭ и ПИОВ, где значения рассматриваемого показателя снижались до 15,4±1,6 пг/мл (p<0,05).

Таким образом, при рассмотрении динамики изменений уровней ИЛ-2 установлены достоверные колебания только в группах с присутствием ПЭ.

Характер изменений содержания ИФР-1 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с ПЭ, ПИОВ и их ассоциацией отображен в таблице 3.

Что касается данных о содержании ИФР-1 в сыворотке крови, то в контрольной группе оно составило  $277,4 \pm 61,9$  нмоль/л. В наблюдениях с ПЭ рассматриваемый показатель повышался до  $313,6 \pm 72,7$  нмоль/л, однако данная особенность имела характер тенденции и достоверных изменений не установлено ( $p > 0,05$ ).

В группе женщин с ПИОВ уровень ИФР-1 снижался до  $153,3 \pm 26,4$  нмоль/л. Однако по-прежнему указанное изменение имело характер тенденции и достоверных различий определить не удалось ( $p > 0,05$ ).

Наиболее низкие уровни рассматриваемого показателя были установлены среди пациенток с ассоциацией ПЭ и ПИОВ -  $135,2 \pm 23,0$  нмоль/л. И только для рожениц данной группы были установлены достоверные различия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Динамика изменения содержания инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови и амниотической жидкости рожениц с преэклампсией, преждевременным излитием околоплодных вод и их ассоциацией

Объект исследования	Содержание фактора роста-1			
	Контрольная группа n=50	I группа (ПЭ) n=30	II группа (ПИОВ) n=35	III группа (ассоциация патологий) n=25
Сыворотка крови Нг/мл	$277,4 \pm 61,9$	$313,6 \pm 72,7$ $0,4 > p > 0,25$	$153,3 \pm 26,4$ $0,1 > p > 0,05$	$135,2 \pm 23,0$ $0,05 > p > 0,025$
Амниотическая жидкость Нг/мл	$118,2 \pm 31,4$	$160,45 \pm 74,1$ $0,05 > p > 0,025$	$151,47 \pm 41,1$ $0,4 > p > 0,25$	$74,2 \pm 24,6$ $0,25 > p > 0,1$

Примечение: p – по отношению показателей I, II и III групп к показателям контрольной группы

Что касается содержания ИФР-1 в околоплодных водах, то в контрольной группе рассматриваемый показатель составил  $118,2 \pm 31,4$  нмоль/л.

Наиболее высокие уровни ИФР-1 установлены в I группе -  $160,45 \pm 74,1$  нмоль/л, что незначительно отличалось от контрольной группы. Наиболее низкие значения показателя определены во II группе -  $74,2 \pm 24,6$  нмоль/л. Однако, несмотря на отмеченные особенности, достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

При рассмотрении полученных нами результатов и данных других исследователей выявлен ряд противоречий. Определено, что при физиологически протекающей беременности имеет место возрастание уровней ИФР-1. В наблюдениях, где гестационный процесс осложнился развитием ПЭ установлено снижение концентраций ИФР-1. Причем данная особенность имеет достоверный характер, что, вероятно, обусловлено участием фактора в патогенезе заболевания. Определенный баланс ИФР-1 в сыворотке крови служит условием физиологического течения гестации и развития плода. Наиболее выраженное снижение уровней фактора имело место при ассоциации плацентарной недостаточности и ПЭ, что предположительно, обусловлено истощением компенсаторно-адаптационных механизмов. Следовательно, может быть предложено в I-II триместрах для раннего прогнозирования и профилактики ряда осложнений беременности, в частности ПЭ, определение концентрации ИФР -1.

В наших исследованиях у беременных с ПЭ отмечена тенденция к возрастанию уровней ИФР-1, но достоверных изменений при этом не установлено.

Предполагается, что возрастание концентрации ИФР-1 служит одним из проявлений развития компенсаторных механизмов, направленных на превалирование противовоспалительных реакций и на дополнительную активацию роста плацентарных ворсин.

В противовес отмеченной точке зрения, согласно нашим данным, содержание ИФР-1 значимо отличалось от нормативных значений только у рожениц в сыворотке крови с ПЭ и ПИОВ. В остальных наблюдениях изменения уровней ИФР-1 носили только характер тенденции.

Таким образом, нами установлено, что развитие такого акушерского осложнения, как сочетание ПЭ и ПИОВ, сопровождается снижением уровня ИФР-1 в сыворотке крови беременных. Характер изменений концентраций ИФР-1 при ПЭ имел характер тенденции к возрастанию.

Считаем, что вопрос об использовании изменений уровней ИФР-1 в сыворотке крови беременных и околоплодных водах при оценке степени тяжести ПЭ не может считаться решенным и нуждается в проведении дальнейших клинических исследований.

Целесообразным представляется остановиться на следующих аспектах. Как известно, гестационный процесс приводит к ряду физиологических изменений организма беременной, что проявляется нарастанием массы тела женщины, задержкой натрия и калия, увеличением сердечного выброса, скорости плазмотока и объема крови. Отмеченные позиции, предположительно, обусловлены изменениями синтеза некоторых гормонов, в частности, увеличением концентраций кортизола. Нарушения синтеза последнего могут привести к изменениям плацентарного кровообращения, усилению выработки маткой ренина, активации системы ренин-ангиотензин.

Перечисленные особенности обуславливают задержку в организме жидкости, вазоконстрикцию и нарастание артериального давления. В рассматриваемом аспекте подчеркнем, что повышение артериального давления как раз и служит одним из компонентов симптомокомплекса при ПЭ.

В наших исследованиях повышение уровня кортизола, в соответствии с отмеченными позициями, установлено в группах, где присутствовала ПЭ. Следует подчеркнуть, что указанные изменения имели достоверный характер только в околоплодных водах. Считаем, что полученные нами данные позволяют разделить точку зрения об участии возрастных концентраций кортизола в развитии артериальной гипертензии у беременных.

При рассмотрении причинно-следственных механизмов ПИОВ высказано мнение: что генез данного осложнения имеет комплексный характер. При этом основная роль отводится ассоциации факторов риска (преждевременного прерывания беременности) и восходящим инфицированием амниотического пузыря. В отмеченной ситуации рассматривается синергический эффект, который заключается в синтезе неадекватно структурированными амниональными оболочками каскада цитокинов, что и обуславливает активацию металлопротеазы и способствует досрочному разрыву оболочек (Юрасова Е.А., 2008).

Разделить данную точку зрения мы не можем. Согласно полученным данным при ПИОВ достоверных изменений концентраций ИЛ-2 не установлено как в околоплодных водах, так и сыворотке крови рожениц.

Определенный интерес представлял вопрос об изменениях концентраций кортизола, ИЛ-2 и ИФР-1 в сыворотке крови рожениц и околоплодных водах в зависимости от степени тяжести ПЭ. Для рассмотрения отмеченной проблемы нами 30 женщин с отмеченной патологией были разделены на 2 группы: 25 наблюдений, где имела место ПЭ легкой степени и 5 случаев с ПЭ тяжелой степени. Сравнительный анализ показал, что уровни рассматриваемых параметров достоверных изменений не претерпевали.

Однако придти к конкретным заключениям по данному аспекту мы посчитали некорректным из-за небольшого количества наблюдений с тяжелой ПЭ – всего 5 случаев. Рассматриваемый аспект нуждается в дальнейших научных изысканиях на большом клиническом материале.

Суммируя опубликованные данные научных исследований в области причинных механизмов ПЭ и ПИОВ можно констатировать, что патогенез рассматриваемых осложнений гестационного процесса соответствует положениям синдрома системного воспалительного ответа.

Показана роль дисрегуляции иммунной системы и нарушений цитокинового каскада при позднем гестозе беременных.

Своевременное определение цитокинового профиля и концентрации кортизола в амниотической жидкости позволит предупредить развитие осложнений во время гестации. Использование данной методики целесообразно у пациенток, входящих в группу высокого риска по развитию ПЭ. Критериями включения в отмеченную группу могут служить следующие факторы:

- Экстремальный возраст (юные первородящие и женщины старше 35 лет);
- Беременность на фоне ожирения;
- Артериальная гипертензия;
- Сахарный диабет;
- Заболевания почек;
- Многоводие.

Для забора околоплодных вод может использоваться метод «свободной руки», при котором введение пункционной иглы проводится под контролем ультразвукового аппарата.

## ВЫВОДЫ

1. Уровень кортизола в сыворотке крови в зависимости от вида акушерской патологии значимых изменений не претерпевает. В то же время, в околоплодных водах установлено достоверное возрастание концентрации гормона с  $147,9 \pm 21,5$  нмоль/л в контрольной группе до  $424,4 \pm 65,3$  нмоль/л у рожениц с преэклампсией.
2. Уровень интерлейкина-2 в сыворотке крови при акушерских патологиях выраженным изменениям не подвергался и соответствовал диапазону от  $17,9 \pm 2,4$  пг/мл у женщин с ассоциацией преэклампсии и преждевременного излития околоплодных вод до  $20,3 \pm 1,6$  пг/мл в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Достоверные изменения данного параметра определены в околоплодных водах в группе рожениц с преэклампсией, среди которых концентрация интерлейкина-2 повышалась до  $33,1 \pm 2,9$  пг/мл против  $23,5 \pm 3,3$  пг/мл в контрольной группе.
3. Отсутствие достоверных изменений концентрации интерлейкина-2 при преждевременном излитии околоплодных вод свидетельствует о том, что восходящая инфекция не служит единственным и определяющим фактором данного осложнения, а является только одной из ряда причин ПИОВ.
4. Достоверно низкий уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови был установлен среди пациенток с сочетанием преэклампсии и преждевременного излития околоплодных вод -  $135,2 \pm 23,0$  нмоль/л при  $277,4 \pm 61,9$  нмоль/л в контрольной группе. Значимых изменений показателя в околоплодных водах не установлено, что свидетельствует о невозможности его использования как маркера развития акушерской патологии.

5. Изменения концентраций кортизола и интерлейкина-2 в околоплодных водах являются более чувствительными маркерами преэклампсии, чем уровни отмеченных параметров в сыворотке крови.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Беременных в возрасте 35 лет и старше с отягощенным акушерским анамнезом (высокий паритет, количество искусственных и самопроизвольных абортов более 2) следует включать в группу риска по развитию такого осложнения, как преждевременное излитие околоплодных вод.
2. Факт резкого возрастания уровня кортизола в околоплодных водах при гестозах, ставит на повестку дня рассмотрение вопроса о целесообразности определения данного показателя при проведении профилактики дыхательного дистресса плода и оптимизации используемых доз глюкокортикоидов.
3. Достоверные изменения уровня интерлейкина-2 в околоплодных водах в группе женщин с гестозами свидетельствуют о многофакторности патогенеза данного заболевания с изменением регионарного синтеза иммунологических факторов.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бегларян Г.А., Нагапетян Н.А., Фролов В.Г., Хондкарян А.Э. Иммунологические аспекты интраамниального инфицирования. // ЕГМУ, Отчетная научная сессия, Сборник научных статей, Ереван, 2012., ст. 323-332.
2. Բեգլարյան Գ.Ա., Խոնդկարյան Ա.Է., Նահապետյան Ն.Ա. Բարեղամյան Հ.Հ., Ֆրոլով Վ.Գ. Պրե- եւ պերինատալ շրջանում տարած միզասեռական ինֆեկցիաների դերը գեստոզների առաջացման տեսանկյունից. // Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ Տարեկան Հաշվետու Գիտաժողով Գիտական հոդվածների ժողովածու, Երևան, 2012, էջ 382 -387.
3. Нагапетян Н.А., Зильфян А.В., Бегларян Г.А., Авагян С.А., Фролов В.Г., Хондкарян А.Э. Характер изменений концентраций кортизола при акушерской патологии. // Современные проблемы клинической медицины. Конференция посвященная 100-летию основания Университетской клинической больницы N 1. Сборник научных статей, Ереван, 2014, С.338-343.
4. Нагапетян Н.А., Бегларян Г.А., Фролов В.Г. Динамика изменений концентраций кортизола при гестозах. // Հայաստանի 4-րդ Միջազգային Բժշկական Համագումար Միասին հանուն ազգի առողջության Նյութերի ժողովածու, Երևան, 2015, Հուլիս 2-4, էջ 203.
5. Nahapetyan N.A. The Character of Changes of Cortizol and Interleukin-2 in Obstetrics Pathology. // The New Armenian Medical Journal, Vol 9, N 3, September, 2015, pg. 73-76.

6. Nahapetyan N., Beglaryan G., Zilfyan A., Frolov V., Avagyan S., Khondkaryan A. Levels of IGF-1 as markers of forecasting obstetrical pathology. // The New Armenian Medical Journal, Vol 9, N 2, October 2015, pg 99.
7. Нагапетян Н.А., Бегларян Г.А., Зильфян А.В., Фролов В.Г., Авагян С.А., Хондкарян А.Э. Уровни инсулиноподобного фактора роста 1, как маркеры прогнозирования акушерской патологии. // Բժշկություն գիտություն և կրթություն: Գիտատեղեկատվական հանդես. Թ.21 հունիս 2016 pg173-176.

## **ԱՄՓՈՓՈՒՄ**

### **ՆԱՀԱՊԵՏՑԱՆ ՆԵԼԼԻ ԱՐԱՄԻ**

#### **ԿՈՐՏԻԶՈՒԻ, ԻՆՏԵՐԼԵՑԿԻՆ 2-Ի և ԻՆՍՈՒԼԻՆԱՆՄԱՆ ԱՃԻ ԳՈՐԾՈՒՆԻ ԱՌՏՈՐՈՇԻՉ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԵՍՏՈԶՆԵՐԻ և ՊՏՂԱԶՐԵՐԻ ՎԱՂԱԺԱՍ ԱՐՏԱՀՈՍՔԻ ԴԵՊՔՈՒՄ**

### **ՄԵՂՄԱԳԻՐ**

Գեստացիոն պրոցեսի հոմեոստազի պահպանման համար անհրաժեշտ է ցիտոկինային կասկադի, իմուն ստատուսի, աճի պրոցեսի աուտոկրին ու պարակրին կարգավորման և բջիջների ու հյուսվածքների աճի ու դիֆերենցման խիստ հավասարակշռություն:

Նորմայից ցանկացած շեղում բացասաբար է անրադառնում գեստացիոն պրոցեսի ընթացքի վրա, որոնց թվին են պատկանում նաև պրեէկլամպսիան և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքը:

Այնուամենայնիվ հայտնի ազդման գործոնների փոփոխման բնույթը և նրանց ախտորոշիչ նշանակությունը մնում է քննարման ենթակա, ինչը և պայմանավորեց մեր աշխատանքի նպատակը, այն է որոշել կորտիզոլի, ինտերլեյկին 2-ի և ինսուլինանման աճի գործոնի մակարդակների փոփոխության դերը գեստոզների և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի դեպքում:

Հետազոտվել են հասուն հղիությամբ՝ գեստացիոն ժամկետը 38-40աբաթ, 140 կին, որոնցից 90-ը՝ հղիության այնպիսի բարդություններով ինչպիսիք են պրեէկլամպսիան, պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքը և նրանց զուգակցումը:

Ելնելով ընտրված ախտաբանություններից ձևավորվել են հետևյալ կլինիկական խմբերը՝

- I խումբ- պրեէկլամպսիայով հղիներ՝ 30դեպք
- II խումբ- պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքով հղիներ՝ 35 դեպք

- III խումբ- պրեէկլամպսիայի և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի համակցումով հղիներ՝ 25 դեպք

Հսկիչ խմբում ներգրավված են 50 հղիներ հղիության ֆիզիոլոգիական ընթացքով և ժամկետային ծննդաբերությամբ:

Հետազոտվող կանայք գտնվել են նախածննդյան հսկողության տակ և ծննդաբերել են՝ Բեզլարյան Բ.Կ.-ում քաղաք Երևան 2012-2014թթ: Հաստատված է, որ արյան շիճուկում կորտիզոլի ցուցանիշները կախված մանկաբարձական պաթոլոգիայի բնույթից զգալի փոփոխություններ չեն կրել: Մինևույն ժամանակ կորտիզոլի կոնցենտրացիայի փոփոխությունները ամնիոտիկ հեղուկում հավաստի բնույթ ունեն պրեէկլամպսիայի պարտադիր առկայության ժամանակ. հորմոնի կոնցենտրացիան աճում է 147,9±21,5նմոլ/լ-ից հսկիչ խմբում մինչև 424,4±65,3նմոլ/լ պրեէկլամպսիայով կլինիկական խմբում:

Հաստատված է, որ ԻԼ-2 ի մակարդակները քննարկվող խմբերի արյան շիճուկում զգալի փոփոխությունների չեն ենթարկվել և համապատասխանել են պրեէկլամպսիայի և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի համակցումով հղիների խմբում 17,9±2,4 պգ/մլ, իսկ հսկիչ խմբում՝ 20,3±1,6 պգ/մլ [ $p>0,05$ ]:

Տվյալ պարամետրերի հավաստի փոփոխություններ որոշվել են պրեէկլամպսիայով ծննդկանների պտղաջրերում, որոնցում ԻԼ 2-ի կոնցենտրացիան բարձրացել է մինչև 33,1±2,9 պգ/մլ ի հակառակ հսկիչ խմբի, որտեղ գրանցվել է 23,5±3,3 պգ/մլ:

Եզրակացնում ենք, որ ԻԼ 2-ի կոնցենտրացիայի հավաստի փոփոխման բացակայությունը պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի դեպքում վկայում է այն մասին, որ վերելակ վարակը չի հանդիսանում միակ և որոշիչ գործոն տվյալ ախտաբանության համար այլ հանդիսանում է մի շարք պատճառներից մեկը:

Հայտնաբերվել է նաև արյան շիճուկում ԻԱԳ-1 ի պարունակության հավաստի իջեցում պրեէկլամպսիայի և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի համակցումով հղիների խմբում մինչև 135,2±23,0 նմոլ/լ, այն ժամանակ երբ հսկիչ խմբում եղել է 277,4±61,9 նմոլ/լ:

Ինչ վերաբերվում է ԻԱԳ1 ի պարունակությանը պտղաջրերում, ապա այստեղ հավաստի փոփոխություններ չեն գրանցվել, ուստի համարում ենք, որ այն չի կարող ծառայել պրեէկլամպսիայի և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի ախտորոշման մարկեր:

Այսպիսով պրեէկլամպսիայի ժամանակ կորտիզոլի և ինտերլեյկին 2-ի կոնցենտրացիայի փոփոխությունները պտղաջրերում հանդիսանում են ավելի զգայուն ցուցանիշներ քան նրանց կոնցենտրացիայի փոփոխությունները արյան շիճուկում:

Բարդացած մանկաբարձական անամնեզով [ինքնաբեր և արհեստական վիժումների թիվը 2 և ավելի] 35 տարեկան և բարձր հղիներին պետք է ներգրավել այնպիսի ախտաբանության ռիսկի խմբի մեջ ինչպիսին է պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքը:

Հարպտղաջրերում կորտիզոլի մակարդակի կտրուկ բարձրացման փաստը գեստոզների ժամանակ նպատակահարմար է դարձնում տվյալ ցուցանիշի որոշումը, պտղի շնչական դիսթրես համախտանիշի կանխարգելման ժամանակ գլյուկոկորտիկոիդների դեղաչափերի օպտիմիզացիայի համար:

Այսպիսով՝ գեստոզով կանանց խմբում՝ հարպտղաջրերում ինտերլեյկին 2-ի մակարդակի հավաստի բարձրացումը փաստում է ռեզիոնար իմունոլոգիական գործոնների սինթեզի փոփոխությունների և տվյալ ախտաբանության պաթոգենեզի բազմագործոն լինելու մասին:

## SUMMARY

### NAHAPETYAN NELLI

#### **Diagnostic value cortisol, interleukin-2 and IGF in gestosis and premature rupture of membranes**

Strict balance of cytokine cascade, immune status, autocrine and paracrine regulation of the growth process as well as growth and differentiation of cells and tissues is necessary for preservation of homeostasis of the gestation process.

Any abnormalities exerts negative impact on the gestation process, including preeclampsia and premature rupture of amniotic membranes.

Nevertheless, the nature of change of the known influencing factors and their diagnostic significance still remains point of issue which determined the goal of our work, viz, to determine the role of change of the levels of cortisol, interleukin-2, and insulin-like growth factor in case of gestoses and premature rupture of amniotic membranes.

One hundred and forty women with full-term pregnancy [38-40 weeks of gestation] were observed. 90 of pregnant women were with complications such as preeclampsia, premature rupture of amniotic membranes and their combination. Depending on the disease diagnosed following clinical groups were formed:

- I group – 30 pregnant women with preeclampsia
- II group - 35 pregnant women with premature rupture of amniotic membranes

- III group - 25 pregnant women with combination of preeclampsia premature rupture of amniotic membranes.

And the control group consisted of 50 women with physiological pregnancy and term delivery.

The women surveyed were under the antenatal control and delivered in the "Beglaryan" MC of Yerevan within the period from 2012 to 2014. It was proved that the level of cortisol in the blood serum was not significantly changed depending on the type of obstetric pathologies. At the same time, the change of concentration of cortisol in amniotic fluid at preeclampsia was proved. The concentration of the hormone in the control group was  $147.9 \pm 21.5$  nmole / L when in the group of women with preeclampsia is was  $424.4 \pm 65.3$  nmole / L.

It is proved that the levels of IL-2 in the blood serum in the groups under discussion have not been significantly changed and were  $17.9 \pm 2.4$  pg/ml for the group of pregnant women with combination of preeclampsia and premature rupture of amniotic membranes and  $20.3 \pm 1.6$  pg/ml [ $p > 0.05$ ] in the control group.

Proved changes of those parameters have been recorded in the amniotic fluids of the parturient women where the concentration of IL-2 has increased up to  $33.1 \pm 2.9$  pg/ml when in the control group  $23.5 \pm 3.3$  pg/ml has been recorded.

We conclude that the absence of proved changes of the concentration of IL 2 in case of premature rupture of amniotic membranes evidence that the ascending infection is not sole and determinant factor for this pathology and is only one of several causes.

Proved reduction of the content of IGF1 in blood serum of pregnant women with combination of preeclampsia and premature rupture of amniotic membranes has been also detected constituting  $135.2 \pm 23.0$  nmole/l at  $277.4 \pm 61.9$  nmole/l in the control group.

As to the content of IGF 1 in the amniotic fluids, any proved changes have not been recorded so we believe that it cannot serve as diagnostic marker for preeclampsia and premature rupture of amniotic membranes.

Thus, the changes of concentration of cortisol and interleukin 2 in the amniotic fluids at preeclampsia are more sensitive indicator than changes of their concentration in the blood serum.

The 35 and more years old pregnant women with complicated obstetric anamnesis [2 and more miscarriages and abortions] shall be included in the group of pathology risk of premature rupture of amniotic membranes.

The fact of abrupt increase of cortisol in the amniotic fluids at gestoses makes useful the determination of that indicator for optimization of doses of glucocorticoids for prevention of fetus respiratory distress syndrome.

Thus, the proved increase of the level of interleukin 2 in the amniotic fluid of the women from the group with gestoses evidences about changes in synthesis of regional immunologic factors and multi-factor nature of pathogenesis of that pathology.