

УДК 618.3:577.1

А.М. Бербець

Буковинський державний медичний
університет
(Україна, м. Чернівці)

ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОМЕОСТАЗУ В РОЗВИТКУ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Ключові слова: плацента, загроза
невиношування, трофобласт, білки
вагітності, гормони, гемостаз,
екстракт гінкго білоба, ериніт.

Резюме. Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 96 жінок з ознаками загрози невиношування в I триместрі. Вивчалися сироваткові рівні білків вагітності (трофобластичного β -глікопротеїну – ТБГ, α -2-мікроглобуліну фертильності – АМГФ), гормонів крові (естрадіолу, прогестерону, кортизолу) та показники гемостазу. Для лікування загрози невиношування використовували в складі терапевтичного комплексу екстракт гінкго білоба та ериніт. Дійшли висновку, що дані препарати покращують стан трофобласту в I триместрі, а ТБГ та АМГФ є головними чинниками, що перешкоджають розвитку дисфункції плаценти в більш пізніх термінах вагітності.

Вступ

Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. Частота невиношування становить у середньому від 10-12 % до 20-35 % від загальної кількості вагітностей. В Україні питома вага невиношування в загальній кількості вагітностей становить 15-23 % всіх встановлених випадків вагітності [3] і не має тенденції до зниження. Основною ланкою в процесі гестації є імунна та судинна адаптація до вагітності. У процесі розвитку фізіологічної вагітності відбувається зміна спіральних артерій: настає поступова заміна ендотелію судин клітинами трофобласта, а також заміна гладеньком'язових клітин матриксом, клітинами трофобласта та фібрином [2, 5]. Недостатня інвазія трофобласту в ділянці плацентарного ложа призводить до оклюзії спіральних та матково-плацентарних артерій, що зумовлює переривання вагітності у вигляді викидня, або розвиток дисфункції плаценти в пізніших термінах гестації. При ускладненні перебігу вагітності загрозою невиношування гіпоксія та затримка розвитку плоду трапляються відповідно з частотою 18,1 % і 14,5 %, при тому, що у стані асфіксії народжується до 17,5 % немовлят [8].

МЕТА ТА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити значення показників функціонального стану плаценти у жінок, вагітність яких була обтяжена загрозою викидня в I триместрі.

© А.М. Бербець

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами відібрані 96 вагітних із клінікою загрози невиношування в I триместрі гестації, які склали основну групу. Відбирались вагітні з чіткою клінікою загрози викидня в I триместрі, яка включала наступні групи скарг: біль низом живота, кров'янисті виділення із статевих шляхів мазального характеру, УЗД-ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки). Жінки, які страждали тяжкою екстрагенітальною патологією, мали верифіковану істмікоцервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за АВ0 і Rh системами крові та TORCH-інфекції були виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 жінок із нормальним перебігом гестації.

Основна група була розділена на дві рівні паритетні підгрупи. Так, 48 жінок склали підгрупу з традиційним лікуванням, які отримували комплексну зберігаючу терапію [1,4], зокрема, гормональне лікування (дуфастон у дозі 20-40 мг/добу), спазмолітики, седативні, гемостатичні препарати, вітаміни. Іншим 48 жінкам, які увійшли до підгрупи корекції, поруч із традиційною терапією призначали розроблений нами лікувальний комплекс.

До складу запропонованого лікувального комплексу входили: екстракт гінкго білоба, що має дезагрегантну дію (капсули по 40 мг), по 1 капсулі тричі на день та донатор оксиду азоту ериніт (таблетки по 10 мг) по 1 таблетці 3 рази на день. Щодо застосування гінкго білоба при вагітності,

у світовій літературі немає даних про ембріотоксичність або тератогенність препарату, проте рекомендується відмінити препарат за кілька тижнів до пологів задля уникнення розвитку кровотечі [7]. Курс лікування, за винятком дуфастону, складав

валась за допомогою t-критерію Стьюдента та методу Фішера, при допустимому критерії $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані про вміст гормонів у крові обстежених жінок представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники гормонів крові у вагітних із загрозою невиношування у I триместрі гестації (M±m)

Групи порівняння	Кортизол, нмоль/л		Естрадіол, нмоль/л		Прогестерон, нмоль/л	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Підгрупа корекції (n=25)	577,08± 36,27*	646,67± 30,84*	11,33± 0,60*	17,45± 1,08*	68,15± 2 32* **	119,79± 3,63**
Підгрупа з традиційним лікуванням (n=24)	489,65± 31,85*	513,23± 36,56*	12,09± 1,36	14,49± 1,92	98,43± 6,30	102,31± 6,87*
Контрольна група (n=30)	336,54± 16,08	343,05± 25,16	9,78± 0,22	11,78± 0,46	108,90± 3,90	128,85± 3,74

Примітка. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем,

** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

10-12 днів і призначався з 6-го – 8-го тижня вагітності. Курс повторювали 3 рази з інтервалом 7-10 днів, із закінченням до 12-го тижня гестації. Вплив запропонованої терапії спрямований на покращання кровопостачання трофобласту.

З підгрупи корекції 25 вагітних були обстежені згідно із запропованою нами наступною методикою [1]. Зокрема, вивчався вміст у венозній крові естрадіолу, прогестерону та кортизолу шляхом радіомунного аналізу на автоматичному комплексі «Гамма-1» з використанням наборів реактивів виробництва Республіки Беларусь (Мінськ). Білковосинтезувальну функцію трофобласту вивчали шляхом дослідження в сироватці крові концентрацій білків вагітності або плацентарних білків: трофобластичного β-глікопротеїну (ТБГ) та α-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ) із залученням наборів виробництва фірми «ДИА-М» (Росія). Стан системи гемостазу вивчали, спираючись на наступні показники: час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), рівень фібриногену, а також кількість тромбоцитів в 1 мл крові, процент адгезивних тромбоцитів (ПАТ) та індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ). Вказаний обсяг лабораторних досліджень здійснювався в динаміці та проводився двічі в кожній обстеженій жінки: у терміні вагітності 6-8 та 12-13 тижнів; забір крові здійснювався зранку натще. Проведено порівняння відстежуваних показників із даними, отриманими від 24 вагітних із підгрупи з традиційним лікуванням. Перераховані обстеження проведені також у всіх 30 жінок із групи контролю.

Статистична обробка отриманих даних проведена з підрахунком середнього значення (M) та похибки (m); вірогідність відмінностей оціню-

вак видно з табл. 1, сироватковий рівень кортизолу був вірогідно вищим в обох групах з невиношуванням вагітності, порівняно зі здоровими вагітними ($p < 0,05$). Середній вміст естрадіолу в підгрупі корекції дещо більший, ніж у контрольній групі як на тлі розпочатого лікування в 6-8 тижнів, так і наприкінці I триместру ($p < 0,05$). Це, можливо, пов'язано з компенсаторним підвищенням синтетичної функції трофобласта/плаценти. Найпильнішої уваги заслуговує динаміка концентрації прогестерону в крові вагітних із загрозою викидня. Так, зокрема, якщо вміст даного гормону був найнижчим у підгрупі корекції на початку лікування, то до 12-13-го тижня гестації сироватковий рівень прогестерону вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі, водночас будучи вищим порівняно з підгрупою з традиційним лікуванням ($p < 0,05$). Результати вивчення вмісту плацентарних білків у крові вагітних із загрозою викидня представлені в таблиці 2.

Нами встановлено, що середня концентрація ТБГ в обох групах із ускладненим перебігом вагітності значно нижча, ніж у контролі. Це справедливо як для 6-8, так і для 12-13 тижнів гестації. Слід зазначити, що наприкінці I триместру показник ТБГ у підгрупі корекції вірогідно перевищував аналогічний показник у підгрупі з традиційним лікуванням ($p < 0,05$). Стосовно АМГФ виявлено, що середній вміст даного білка в 12-13 тижнів вагітності більший як у контрольній групі, так і в підгрупі корекції, порівняно з підгрупою з традиційною терапією ($p < 0,05$).

Показники загального коагуляційного потенціалу та фібриногену, що вивчались нами в жінок із загрозою викидня в I триместрі, представлені в табл. 3.

Таблиця 2

Рівні білків вагітності в сироватці крові вагітних із загрозою невиношування у I триместрі гестації (M±m)

Групи порівняння	Трофобластичний β-глікопротеїн, нг /мл		α-2-мікроглобулін фертильності, нг/мл	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Підгрупа корекції (n=25)	87,75±5,91*	244,50±16,47**,**	17,58±1,30**	77,87±5,35**
Підгрупа з традиційним лікуванням (n=24)	83,30±9,56*	130,55±16,07*	29,05±4,60	23,14±5,02*
Контрольна група (n=30)	186,50±13,60	569,33±12,51	19,87±2,14	96,30±4,04

Примітка. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем,

** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

Таблиця 3

Показники загального коагуляційного потенціалу та рівень фібриногену у вагітних із загрозою невиношування у I триместрі (M±m)

Групи порівняння	Фібриноген, г/л		Час рекальцифікації, с		Протромбіновий час, с		Тромбіновий час, с	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Підгрупа корекції (n=25)	3,31±0,17	2,82±0,18	92,15±2,15	99,94±1,81**	18,50±0,38	20,05±0,45***	16,80±0,31	18,90±0,35**
Підгрупа з традиційним лікуванням (n=24)	2,90±0,12	3,16±0,23	94,80±1,29	91,95±1,71*	19,45±0,61	17,95±0,51*	17,45±0,56	16,85±0,66
Контрольна група (n=30)	2,89±0,10	2,80±0,12	95,03±1,44	99,50±1,03	19,50±0,45	21,47±0,44	16,30±0,38	17,37±0,36

Примітка. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем,

** – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

З табл.3 видно, що час рекальцифікації, протромбіновий час та тромбіновий час у підгрупі з традиційним лікуванням мають тенденцію до скорочення ближче до кінця I триместру, порівняно з контрольною групою (p<0,05). У підгрупі корекції дані показники до 12-13-го тижня наближаються до рівнів контрольної групи. Середній же рівень фібриногену між групами вірогідно не відрізнявся. Наведені дані, очевидно, свідчать про тенденцію до гіперкоагуляції, яка

супроводжує клініку загрози абортів у I триместрі гестації.

У табл. 4 наведені результати вивчення тромбоцитарно-судинного гемостазу в обстежених нами вагітних.

Нам вдалося виявити ознаки напруження первинного гемостазу в жінок з ускладненим перебігом вагітності. Це проявляється як підвищенням кількості тромбоцитів на 1 мл, так і активізацією мембранного потенціалу тромбоцитів (у вигляді

Таблиця 4

Показники тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних із загрозою невиношування в I триместрі гестації (M±m)

Групи порівняння	К-ть тромбоцитів, тис/мл		Відсоток адгезивних тромбоцитів, %		Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Підгрупа корекції (n=25)	301,10±4,36*	274,45±1,48**	43,45±0,58*	38,73±0,60***	4,68±0,27***	3,50±0,14**
Підгрупа з традиційним лікуванням (n=24)	297,15±4,65*	300,55±3,63*	43,59±0,65*	43,25±0,43	5,22±0,30*	4,67±0,25*
Контрольна група (n=30)	268,87±3,00	277,40±2,13	40,60±0,47	42,32±0,43	3,03±0,17	3,19±0,11

Примітка. * – різниця показників вірогідна порівняно з контролем,

збільшення ПАТ та ІСАТ) порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Водночас на тлі прийому запропонованого нами лікувального комплексу відбувається нормалізація даної ланки гемостазу. Так, зокрема, на 12-13-му тижні гестації середні показники ПАТ, ІСАТ та кількості тромбоцитів на 1 мл крові в групі корекції менші, ніж у групі з традиційною терапією ($p < 0,05$), а відсоток адгезивних тромбоцитів нижчий порівняно навіть із контрольною групою ($p < 0,05$). Це, на нашу думку, призводить до покращання кровопостачання трофобласта.

Було проведено також відстеження перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, а також стану новонароджених у 48 вагітних з підгрупи корекції та 48 жінок із традиційним лікуванням невиношування, шляхом аналізу медичної документації. Слід зазначити, що у 6 жінок із групи, що отримувала традиційну корекцію загрози викидня I триместру ($12,5 \pm 4,77$ %) відбулися самовільні викидні в терміні гестації 14-21 тижнів. З групи корекції всі 48 жінок народили в термін.

Після термінових пологів проводили патогістологічне дослідження плацент (ПГД). Зміни у плацентах на тканинному рівні вивчалися згідно класифікації проявів ПН, запропонованої А.П. Миловановим [5]. Діагноз дисфункції плаценти виставлявся на основі наявності в тканині посліду потовщення синцитіокапілярних мембран, фіброзу строми ворсин та зменшення кількості термінальних ворсин. За результатами ПГД вказаний діагноз було виставлено у 13 вагітних з 48 ($27,08 \pm 6,41$ %) з підгрупи корекції і у 27 жінок з 42 ($64,29 \pm 7,39$ %) в підгрупі з традиційною терапією загрози невиношування малих термінів ($p < 0,05$). Таким чином, в плацентах жінок, що отримували запропоноване нами лікування з приводу загрози аборту в I триместрі, патологічні

зміни на тканинному рівні зустрічаються рідше порівняно із вагітними, що приймали лише традиційну терапію, натомість, відмічається зростання частоти компенсаторних проявів.

Висновки

1. Запропонована комплексна терапія загрози невиношування в I триместрі призводить до покращання функції трофобласта на 12-13-му тижні гестації, що проявляється у вигляді вірогідного, порівняно з підгрупою з традиційним лікуванням, підвищення сироваткових рівнів прогестерону, трофобластичного β -глікопротеїну та α -2- мікроглобуліну фертильності, а також супроводжується нормалізацією показників гемостазу.
2. Трофобластичний β -глікопротеїн та α -2-мікроглобулін фертильності є головними «засобами стримування» запуску прокоагулянтних механізмів, зокрема, тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, при загрозі невиношування вагітності в I триместрі. Прогресивне зниження рівнів згаданих гестаційних протеїнів при недостатності функції плаценти, що формується, може призвести до виникнення більш тяжких порушень у системі регуляції агрегантного стану крові, що відобразиться на кровопостачанні плідного яйця, і, як наслідок, призведе до розвитку патогістологічних змін в плаценті, характерних для її дисфункції.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження передбачають відстеження рівнів трофобластичного β -глікопротеїну та α -2-мікроглобуліну фертильності в більш пізніх термінах вагітності, а також вивчення взаємозв'язків між рівнями вказаних плацентарних білків та станом новонароджених дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бербець А.М. Перебіг вагітності і пологів у жінок із комплексним лікуванням децидуально-трофобластичних порушень при невиношуванні в ранні терміни гестації / А.М.Бербець // Клін. та експерим. патол. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 9-15.
2. Гудивок І.І. Комплексна терапія вагітних зі звичними мимовільними викиднями / І.І.Гудивок, І.П.Поліщук // Здоров'я жінки. – № 3 (27). – С. 37-38.
3. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И.Жук, Я.В.Калинка, В.М. Сидельникова // Здоров'я України. – 2007. – № 5/1. – С. 3-5.
4. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008. – Офіц.вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2008. – 41 с. (Нормативний документ МОЗ України. Клінічний протокол).
5. Милованов А.П. Патология системы «Мать- плацента-плод» / А.П.Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 450 с.
6. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности / В.М.Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4. – С. 19-22.
7. Dugoua J.-J. Safety and efficacy of Ginkgo Biloba during pregnancy and lactation / J.-J. Dugoua, E. Mills, D. Perri, G. Koren // Can. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 13 (3). – P. e277-e284.
8. Krabbendam I. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias / I.Krabbendam, G.A.Dekker // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 59, № 9. – P. 651-652.

**ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ГОМЕОСТАЗА В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ
ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ
НЕВЫНАШИВАНИЯ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ***А.Н.Бербец***Буковинский государственный медицинский
университет
(Украина, г. Черновцы)**

Резюме. Обследовано 30 женщин с неосложнённым течением беременности и 96 женщин с признаками невынашивания в I триместре. Изучались сывороточные уровни белков беременности (трофобластического β - гликопротеина – ТБГ, α -2-микроглобулина фертильности – АМГФ), гормонов крови (эстрадиола, прогестерона, кортизола) и показатели гемостаза. Для лечения невынашивания использовали в составе терапевтического комплекса экстракт гинкго билоба и эринит. Сделан вывод, что данные препараты улучшают состояние трофобласта в I триместре, а ТБГ и АМГФ являются главными факторами, предупреждающими развитие дисфункции плаценты в более поздние сроки беременности.

Ключевые слова: плацента, невынашивание, трофобласт, белки беременности, гормоны, гемостаз, экстракт гинкго билоба, эринит.

**SIGNIFICANCE OF CERTAIN PARAMETERS
OF HOMEOSTASIS IN DEVELOPMENT OF
DYSFUNCTION OF PLACENTA IN WOMEN WITH
MISCARRIAGE AT EARLY TERMS OF GESTATION***A.M.Berbets***Bukovinian State Medical University
(Ukraine, Chernivtsi)**

Summary. 30 women with an uncomplicated course of pregnancy and 96 women with the signs of miscarriage in the 1st trimester were examined. The serum levels of pregnancy proteins (trophoblastic β -glycoprotein – TBG (PP12), α -2- microglobulin of fertility – α -2-MGF (PP14), the blood hormones (estradiol, progesterone, cortisol) and hemostatic indices were studied. An extract of Ginkgo biloba and erynitum were used in the composition of the therapeutic complex to treat miscarriage. A conclusion has been arrived that these particular preparations improve the trophoblastic condition in the first trimester, whereas TBG and α -2-MGF are the principal factors preventing the development of dysfunction of placenta in later terms of pregnancy.

Key words: placenta, miscarriage, trophoblast, pregnancy proteins, hormones, hemostasis, Ginkgo biloba extract, erynitum.

Рецензент: *Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології
ФПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор Чайка В.К.*