

УДК: 618.39-021.3-039.70-0.43

ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ
У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

Л.В. Герман, І.В.Каліновська

Буковинський державний медичний університет,
(м.Чернівці)**Ключові слова:** гормони, вагітність, фетоплацентарний комплекс, невиношування.**Резюме.** В статті наведені результати дослідження гормонів фетоплацентарного комплексу, а саме: естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну, прогестерону та плацентарного лактогену. Досліджено особливості змін гормонів ФПК в різні гестаційні терміни та проведено патогенетичне їх обґрунтування. В результаті проведених досліджень виявлено зниження рівня всіх гормонів ФПК у вагітних з невиношуванням у порівнянні з групою контролю, наслідком чого є розвиток плацентарної дисфункції.**Вступ**

В усьому світі проблема невиношування вагітності вивчається достатньо широко. Впроваджуються в практику різні методи патогенетичної терапії, але проблема залишається актуальною, рівень патології складає від 5 до 20 % і спостерігається високий рівень перинатальних ускладнень [1]. Велику роль при цьому відіграє дисфункція фетоплацентарної системи і розвиток фетоплацентарної недостатності [2].

Фетоплацентарна недостатність – ключова проблема сучасного акушерства і неонатології [3]. За даними Савельевой Г.М. и соавт. (2012), майже у кожній другій вагітній з невиношуванням розвивається ФПН. Проблему невиношування вагітності слід вирішувати з позицій виявлення групи ризику розвитку ФПН та застосування адекватних лікувально-профілактичних заходів корекції порушень системи мати-плацента-плід [4]. Високий рівень перинатальних порушень при вагітності, ускладненій ФПН і невиношуванням, диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення проблеми [5].

Не дивлячись на досягнуті успіхи, у жінок з невиношуванням вагітності недостатньо вивчено стан ФПК на патогенетичному рівні. На думку Радзинского В.Е. и Ордиянц И.М. (2013), в патогенезі ФПН вирішальна роль належить молекулярним і клітинним порушенням плацентарного гомеостазу, але дані про особливості молекулярних і клітинних механізмів плацентарного гомеостазу і адаптаційно-гомеостатичних реакцій плаценти нечисленні і різні: недостатньо вивчені регуляторні механізми, які забезпечують ріст, структуру і функціонування всього ФПК.

Крім того, до теперішнього часу пошук нових методів ранньої діагностики і прогнозування хронічної плацентарної недостатності та порушень стану плода продовжує залишатись одним із пріоритетних напрямків сучасного акушерства. У цьому аспекті надзвичайно важливими є рання діагностика гормонального стану фетоплацентарного комплексу.

Метою дослідження було вивчення гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням.

Матеріали та методи

Важлива роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності належить функції плацентарного комплексу, який синтезує ряд гормонів і білків. Розвиток синдрому плацентарної недостатності обумовлений розладом фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним та плодовим компонентами фетоплацентарної системи. При цьому розвиваються дистрофічні зміни у плаценті, що супроводжуються розладом її ферментативної та гормональної функції. Порушення гормональної функції плацентарного комплексу, які оцінюються по зміні рівня гормонів, що продукуються ним, лежать в основі патогенезу різноманітних ускладнень вагітності, в тому числі і при різній акушерській патології. З метою вивчення змін гормональної функції плацентарної системи при невиношуванні протягом гестаційного процесу визначали вміст гормонів: естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену. Дослідження проводились у 30 вагітних з проявами плацентарної недостатності на тлі невиношування. Контрольну групу складала 30 вагітних із неускладненим перебігом гестації.

Результати та їх обговорення

Аналіз зміни показників естрадіолу у вагітних досліджуваних груп (основної та контрольної) показав вірогідну відмінність. Отримані дані спостереження представлені в (табл. 1).

Так, в ранньому ембріональному періоді реєструвалася значна різниця концентрацій естрадіолу у вагітних основної і контрольної груп. Характерно, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи була нижче норми протягом всього гестаційного періоду. Гормональна регуляція гестаційного процесу, тобто регуляція обмінних процесів в організмі вагітної, росту

і розвитку плода, специфічних змін, що виникають в органах репродукції, і в першу чергу в матці, здійснюється завдяки ендокринній функції системи мати-плацента-плід, в якій головна роль належить гормонам плаценти і ФПК за активної участі гормонів плода. Із наведеного можна дійти висновку, що діагностика ускладнень вагітності і пологів має ґрунтуватися на визначенні, головним чином, гормонів плаценти і фетоплацентарного комплексу (ФПК). Слід визнати, що до теперішнього часу ще не повністю розкрита фізіологічна роль окремих гормонів плаценти у забезпеченні гестаційного процесу у вагітних з невиношуван-

ням в анамнезі. Функції плаценти властива саморегуляція, тобто акумуляція кінцевого продукту гальмує ферменти системи, які трансформують субстрат. Однак є повідомлення і про участь плода в регуляції синтезу гормонів плаценти. Зокрема синтезуються ФПК естрогени. У зв'язку з тим, що вони в плаценті утворюються з попередників, які з'являються в організмі плода, естрогени вагітних є продуктом єдиного ФПК. Інтенсивність біосинтезу і кількість естрогенів, що утворилися, визначається станом надниркових залоз плода і залежать від кількості андрогенних попередників, що надходять до плаценти.

Таблиця 1

Гестаційні періоди

Група обстежених	Ранній ембріональний період	Ранній фетальний період	Середній фетальний період	Пізній фетальний період
Основна група.	0,92±0,04	1,83±0,37	18,48±1,17	21,36±1,58
Контрольна група	3,84±0,19	13,84±0,48	43,86±3,74	61,97±7,25
p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

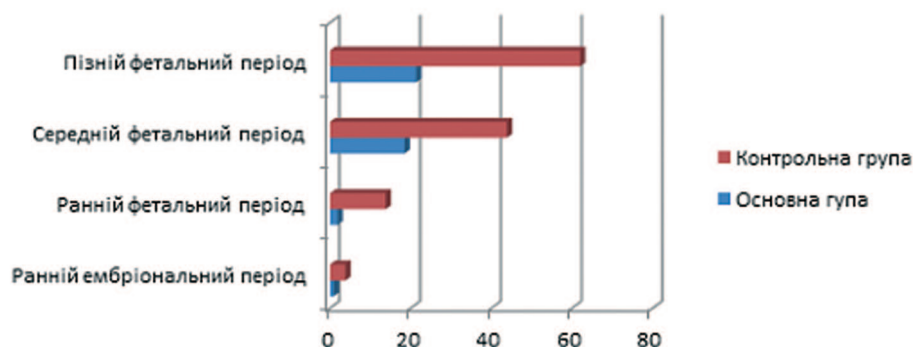


Рис.1. Рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних дослідних груп

В результаті рівень естрогенів характеризує не тільки функційний стан плаценти, але і стан плода. При патологічному перебігу вагітності і загрози життю плода як правило, відмічається зменшення продукції естрогенів. Для оцінки розвитку вагітності має значення не абсолютна величина концентрації гормону, що визначається в той, чи інший термін вагітності, а зміна його концентрації (збільшення, чи зменшення) по мірі прогресування вагітності. Для оцінки функційного стану ФПК і плаценти більш інформативними слід визнати одночасне визначення декількох гормонів, що продукуються. Як видно з отриманих результатів дослідження, у вагітних з невиношуванням протягом всього гестаційного періоду (починаючи з раннього ембріонального і до пізнього фетального періоду) рівень естрадіолу, який досліджувався, нижчий, ніж у вагітних контрольної групи. Так, концентрація

естрадіолу, вже в ранньому ембріональному періоді була нижчою відповідно на 75 % порівняно з контрольною групою. В ранньому фетальному періоді рівень естрадіолу в крові вагітних з невиношуванням на 85 % нижче від показників у контрольній групі. У середньому фетальному періоді спостерігається також відставання рівня концентрації естрадіолу в сироватці крові відповідно на 56 % від показників контрольної групи. У пізньому фетальному періоді рівень естрадіолу залишався низьким у середньому на 63 % у порівнянні з контрольною групою. Таким чином, проаналізувавши динаміку змін рівня естрадіолу в крові вагітних, видно, що на ранніх стадіях формування плацентарної дисфункції спостерігається суттєве зниження рівня естрадіолу в крові вагітних. Це призводить в свою чергу до проявів клінічних ознак первинної плацентарної дисфункції вагітних основної групи у вигляді за-

грози переривання, кровомазання, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільним викиднем, викиднем, що розпочався. Слід зауважити, що найбільш низький рівень естрадіолу спостерігався у вагітних з відмерлими вагітностями і в середньому становив $0,26 \pm 0,02$ нмоль/л. Дефіцит естрогенів у малих термінах гестації (до 8 тижнів) гальмує синтез і знижує активність ферментних систем, гальмує енергетичний обмін, накопичення глікогену та АТФ, підвищує скоротливу діяльність матки. Найбільший дисбаланс рівня естрадіолу в крові вагітних з плацентарною дисфункцією спостерігався в ранньому фетальному періоді, в період формування плаценти. Виникає порушення першої хвилі інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, незавершеність гестаційної перебудови сегментів спіральних артерій. Стінки судин не заміщуються повністю фібриноідом і сформовані плацентарні судини не забезпечують постійний приплив артеріальної крові в міжворсинчастий простір. Як наслідок цього, матково-плацентарна ділянка і сформована плацента не готові забезпечити потреби плоду, який розвивається. Плацента не виконує ендокринної функції в повному обсязі. У середньому фетальному періоді продовжує зберігатися тенденція до зниження порівняно з контрольною групою рівня естрадіолу в крові вагітних. Його концентрація у вагітних основної групи відповідно складала $18,5 \pm 1,19$ нмоль/л, що на 56 % нижче показників контрольної групи. У пізньому фетальному періоді рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи становив $22,35 \pm 1,56$ нмоль/л, що в 2,7 рази нижче показників контрольної групи ($61,97 \pm 7,25$ нмоль/л). Зниження рівня естраді-

олу в крові в даному періоді виникає внаслідок поступового зменшення компенсаторних можливостей плаценти та прогресування проявів плацентарної дисфункції.

З білкових гормонів плаценти визначали хоріонічний гонадотропін (ХГ) та плацентарний лактоген (ПЛ), які продукуються з ранніх термінів вагітності клітинами синцитіотрофобласта плаценти. Дослідження рівня ПЛ має важливе значення для діагностики функції плаценти, головним чином у III триместрі вагітності, оскільки визнано, що плацентарний лактоген є метаболічним гормоном другої половини вагітності. У ранні термини вагітності стероїдна функція жовтого тіла підтримується плацентарними гормонами – ХГ та ПЛ. При розвитку плацентарної недостатності та неповноцінній функції трофобласта порушується процес синтезу та секреції ХГ, внаслідок чого зменшується його вміст у крові. Це викликає зниження синтезу естрогенів і прогестерону в жовтому тілі яєчника, а в подальшому і в плаценті. Падіння рівня цих гормонів, які забезпечують перебіг нормальних біохімічних і фізіологічних процесів у м'язах матки, веде до посилення скоротливої активності міометрія, що проявляється явищами первинної плацентарної дисфункції в ранньому ембріональному і ранньому фетальному періодах - кровомазанням, загрозою переривання вагітності, частковим відшарування хоріона. Аналізуючи гормональний статус вагітних основної групи, ми виявили, що вміст хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у плазмі крові вагітних протягом всього гестаційного періоду був вірогідно нижчим порівняно з контролем (таблиця 2, мал.2,3).

Таблиця 2

Рівень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену (мг/л) у вагітних з невиношуванням ($M \pm m$)

	Ранній ембріональний		Ранній фетальний		Середній фетальний		Пізній фетальний	
	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ
Основна група	$0,076 \pm 0,005$	$14131 \pm 1105,0$	$1,022 \pm 0,1178$	$13718 \pm 1022,0$	$1,318 \pm 0,2378$	$9900 \pm 1306,0$	$4,047 \pm 0,653$	$15131 \pm 1127,0$
Контрольна група	$0,124 \pm 0,0168$	$52100 \pm 2132,0$	$1,318 \pm 0,1857$	$17328 \pm 1118,0$	$3,416 \pm 0,2379$	$17367 \pm 1248,0$	$8,238 \pm 0,885$	$23428 \pm 1033,0$
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

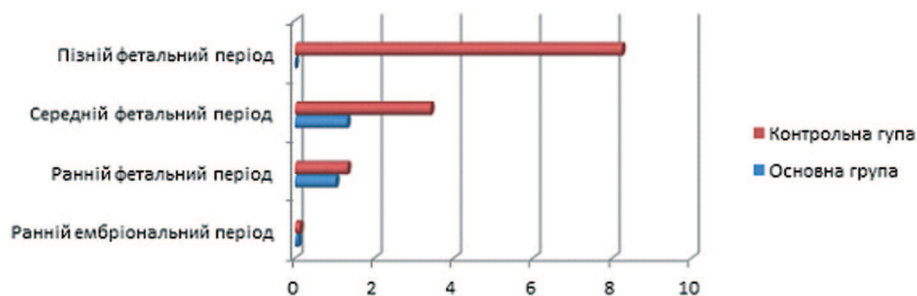


Рис.2. Рівень плацентарного лактогену у вагітних з невиношуванням

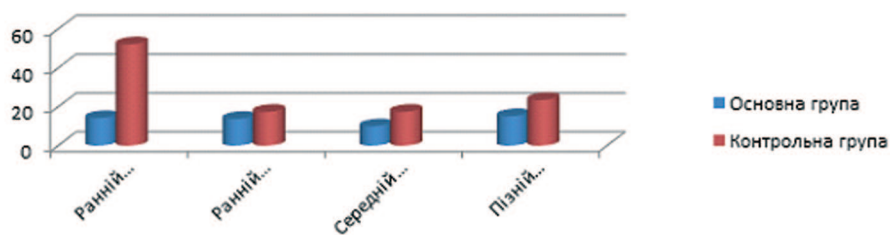


Рис.2. Рівень хоріонічного гонадотропіну у вагітних дослідних груп

Дослідження вмісту плацентарного лактогену і хоріонічного гонадотропіну в плазмі крові вагітних показало суттєве зниження показників у вагітних з невиношуванням та частковим відшаруванням хоріону в малих термінах гестації, а також прояви синдрому затримки розвитку плода в II і III триместрах вагітності. Отримані показники вмісту плацентарного лактогену, що мали тенденцію до зниження протягом всього гестаційного періоду, підтверджують його вплив на масу плода та регуляцію ліпідного, білкового та вуглеводного обміну плода. Так, у ранньому ембріональному періоді рівень ПЛ в основній групі в 1,5 рази менше, в порівнянні з результатами контрольної групи, що приводить до зниження обмінних процесів в організмі матері і порушення транспортної функції плацентарного бар'єру. Це, в свою чергу, проявляється самовільними викиднями, відмерлими вагітностями в ранньому ембріональному періоді. У подальшому (в II та III триместрах вагітності) низький рівень плацентарного лактогену призводить до невідповідності маси внутрішньоутробного плода гестаційному терміну, тобто СЗРП. У групі вагітних з внутрішньоутробною гіпоксією плода відмічається також зниження рівня ПЛ в 1,2 рази порівняно з контрольною групою. Причому найбільше відставання показників рівня ПЛ від нормальних для даного терміну вагітності спостерігалось в пізньому фетальному періоді у вагітних з дистресом плода, що свідчить про декомпенсацію

функції плаценти в III триместрі вагітності за наявності плацентарної дисфункції на тлі невиношування. Як відомо, основним місцем синтезу ПЛ в II триместрі вагітності є синцитіотрофобласт ворсин з певною участю цитотрофобласта у складі септ, клітинних острівців, плацентарного ложа та плодових оболонок. За умов розвитку первинної плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням вагітності відбувається витончення цитоплазми в синцитіотрофобласті ворсин, збіднення цитоплазми органелами та мітохондріями, що призводить до зниження ендокринної функції епітелію ворсин. При дослідженні рівня ХГ у вагітних основної групи спостерігалось зниження його концентрації в 1,2 рази в обох підгрупах протягом всього гестаційного періоду, в порівнянні з контрольною групою. В ранні терміни ХГ синтезується в епітелії ворсин синцитіотрофобласта і його транспорт орієнтований у бік міжворсинчастого простору - в матково-плацентарний кровотік. При розвитку плацентарної дисфункції на ранніх термінах гестації відсутні гестаційні зміни спіральних артерій, виникають важкі реологічні зміни в міжворсинчастому просторі, утворюються, так звані, афункційні зони та псевдоінфаркти. Все це призводить до різкого звуження просвіту судин та повної їх облітерації. Внаслідок описаних змін, знижується рівень ХГ у плазмі крові вагітних. Отримані зміни рівня прогестерону в сироватці крові вагітних наведені в (табл.3).

Таблиця 3

Рівень прогестерону (нмоль/л) у сироватці крові вагітних (M±m)

Групи	Періоди гестації			
	Ранній ембріональний	Ранній фетальний	Середній фетальний	Пізній фетальний
Основна група	33,3±2,4	44,5±4,63	125,3±7,40	133,0±2,2
Контрольна група	106,7 ±2,83	155,3±24,10	285,0±37,85	425,8±62,7
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

За результатами проведеного аналізу встановлено, що рівень прогестерону в крові вагітних основної групи був нижчим за показники в контрольній групі. Аналогічна тенденція спостерігається протягом всього гестаційного періоду. Відомо, що прогестерон є гормоном, який забезпечує збереження вагітності, сприяє гіперполяризуєчій дії на мембрани клітин міометрія, гальмує скоротливу актив-

ність м'язів матки. При неповноцінній функції трофобласта порушуються процеси синтезу і секреції ХГ і, як наслідок, зниження синтезу прогестерону в жовтому тілі яєчника, а в подальшому і в плаценті. Це призводить до самовільного переривання вагітності на ранніх стадіях гестаційного періоду. За даними таблиці 4 видно, що саме в ранньому ембріональному періоді відмічався найбільш

незвичайний рівень прогестерону (в середньому $35,5 \pm 2,10$), причому найнижчі результати цих даних

виявлено в основній групі, в якій спостерігали в 36 % самовільні викидні та в 9 % відмерлі вагітності.

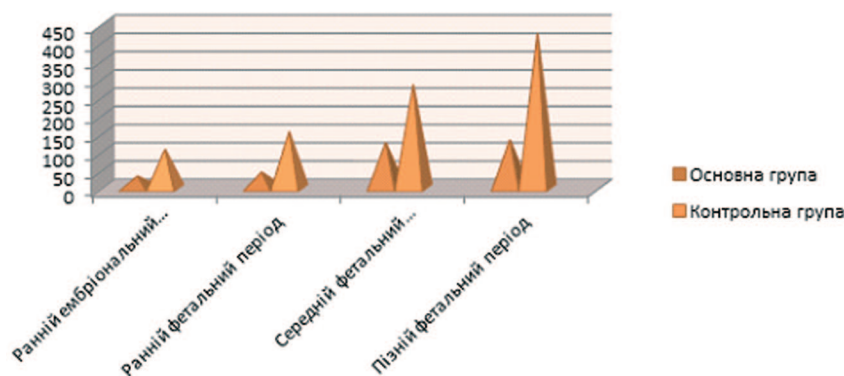


Рис.3. Рівень прогестерону у сироватці крові вагітних

При зростанні терміну вагітності в обох підгрупах основної групи відставання показників рівня прогестерону в крові вагітних у порівнянні з показниками контрольної групи зменшується. Поряд з цим, у пізньому фетальному періоді, за наявності плацентарної дисфункції, перед пологамі поступова декомпенсація функцій фетоплацентарного комплексу веде до ще більшого зниження рівня прогестерону в крові вагітних основної групи (в середньому на 68-69%) в порівнянні з контрольною групою.

Висновки

Таким чином, зниження рівня прогестерону в

сироватці крові вагітних сприяє порушенню матково-плацентарного кровообігу за рахунок підвищеної скоротливої активності матки. Як наслідок, це спричиняє гіпоксію внутрішньоутробного плода. Значне падіння рівня прогестерону в крові вагітних призводить до періодичного підвищення скоротливої активності матки, і, як наслідок, зумовлює синдром затримки розвитку плода.

Перспективи подальших досліджень

Планується розробка корекції змін гормонального стану фетоплацентарного комплексу на основі отриманих результатів наукових досліджень.

Література

1. Задерж-ка развития плода / [Стрижаков А.И., Михайленко Е.Т., Бунин А.Т., Медведев М.В.]. – К., 2012. – 184 с.
2. Серова О.Ф. Современные возможности коррекции гормональных нарушений у женщин с невынашиванием беременности / О.Ф.Серова // Вестн. Росс. ассоциации акуш.-гин. – 2013. – №2. – С.47 – 50.
3. Старостина Т.А. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Т.А.Старостина, Е.М.Демидова, А.С.Анكيرская // Акуш. и гин. – 2013. – №5. – С.59 – 61.
4. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации / С.А. Шаповаленко // Вестн. Росс. ассоциации акуш.-гин. – 2010. – №2. – С.43 – 46.
5. Яковлева Е.Б. Диагностика та лікування фетоплацентарної недостатності (ФПН) при невиношуванні вагітності / Е.Б.Яковлева, Б.П. Найкен // Невиношування вагітності. Збірн.наук.праць. – К., 2010. – С.437 – 439.

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Л.В. Герман, И.В. Калиновская

Буковинский государственный медицинский университет,
(Черновцы, Украина)

Резюме. В статье приведены результаты исследования гормонов фетоплацентарного комплекса, а именно: эстрадиола, хорионического гонадотропина, прогестерона и плацентарного лактогена. Исследованы особенности изменений гормонов ФПК в разные гестационные сроки и проведено патогенетическое их обоснование. В результате проведенных исследований обнаружено снижение уровня всех гормонов ФПК у беременных с невынашиванием в сравнении с группой контроля, следствием чего является развитие плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: гормоны, беременность, фетоплацентарный комплекс, невынашивание.

THE EVALUATION OF THE HORMONAL STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX OF PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE

L.V. Herman, I.V.Kalinovska

Bukovinian State
Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. The results of research of hormones of fetoplacental complex are given in the article, namely: estradiol, horionical gonadotropin and placental lactogen. The features of changes of hormones of FPK are investigated in different gestational terms and their nosotropic background was conducted. As a result of the provided researches there was found out the decrease of level of all hormones of FPK in pregnant with miscarriage in comparison with the group of control, by investigation what development of placenta disfunction is.

Keywords: hormones, pregnancy, fetoplacental complex, miscarriage.