

УДК 618:612.64-611.013.85
© Кудінова В.В., 2011

ДІАГНОСТИКА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД У ВАГІТНИХ ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ

Кудінова В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вступ. У системі антенатальної охорони плода і збереження здоров'я матері особливої уваги заслуговує проблема переривання вагітності, що визначається сталістю частоти цієї патології 10- 30 % майже у всіх країнах світу. Несвоєчасне завершення вагітності приносить шкоду як материнському організму, так і для плода. Відомо, що смертність недоношених дітей у 30 разів вище смертності доношених і складає 70% усієї перинатальної смертності [1, 2]. Крім того, стан репродуктивного здоров'я в Україні сьогодні продовжує викликати занепокоєння, негативно відбиваючись на демографічних показниках.

З метою запобігти невинашуванню вагітності, а також розвиток плацентарної недостатності, з ранніх термінів вагітності у досліджуваних жінок груп ризику по невинашуванню вагітності в анамнезі, було вивчено у сироватці крові плацентарний лактоген і естріол, які відбивають функцію єдиної фетоплацентарної системи.

Сучасна акушерська стратегія в зниженні перинатальної захворюваності і смертності заснована на вивченні і ранньому попередженні чинників, що несприятливо впливають на плід [3, 4].

Плацента є провізорним органом, що виконує ряд життєво важливих для плода функцій: газообміну, трофічну, видільну, захисну, імунологічну, ендокринну й інші. Усі види функції плаценти багато в чому залежать від активності гестаційної домінанти.

Розвиток і функціональна активність плаценти зв'язані з процесами становлення й взаємодії метаболічної, ендокринної, транспортно-трофічної функцій її, що забезпечують нормальний ембріон- й фетогенез.

Вивчення стану фетоплацентарної системи, уточнення патогенезу внутрішньоутробного страждання плода вимагають використання досить широкого спектру діагностичних тестів. Немаловажну роль при цьому грає діагностика гормональних порушень гестаційного процесу [6]. Як відомо, продукція гормонів під час вагітності здійснюється в тісному взаємозв'язку між матір'ю й плодом, що дозволяє розглядати плаценту, плід і материнський організм як єдину фетоплацентарну одиницю. Гормони, що утворюються в плаценті, надходять не тільки в організм матері, але і плода. Отримані плодом гормони в змінених формах по судинах пуповини знову повертаються в плаценту, де відбувається їхнє подальше метаболічне перетворення. Ряд гормонів синтезується одночасно в організмі матері, у плаценті й в організмі плода. Установлено, що вагітність, ускладнена загрозою переривання, у 30-40% випадків починається на тлі функціональної недостатності яєчників і супроводжується порушенням формування плаценти і її функціональною недостатністю [3, 5]. Підтвердженням цього являються дані патоморфологічних дослід-

жень плодового яйця й ендометрія при спонтанних абортгах, що виявили дистрофічні зміни хоріона й децидуальної тканини.

На думку більшості дослідників, для оцінки стану ендокринної функції плацентарної недостатності найбільш інформативним є визначення основного метаболічного гормону вагітності плацентарного лактогену (ПЛ), вміст якого служить достовірним показником функціонального стану плаценти [1, 5]. Дослідження [1, 6] показали прогностичне значення ПЛ при загрозовому викидні 9-14 тижнів. При дослідженні ПЛ у ранній термін у вагітних, в анамнезі яких відзначалися часті викидні, Diczfalusy E [8] знайшли низький вміст гормону в 55,6% пацієток, Gerhard I.[9] у 76% пацієток. При цьому для сприятливого перебігу вагітності серійні дослідження ПЛ характеризувалися високими і поступово наростаючим вмістом гормону. У той же час, при зниженні вмісту ПЛ на величину нижче 3 стандартних відхилень, середніх показників нормального вмісту для цього терміну вагітності, як правило, переривалася. Дослідження [6] свідчать про перевагу чутливості ПЛ перед хоріальним гонадотропіном в оцінці функції трофобласту при загрозі переривання вагітності. Г.М. Савельєва й співавт. [5] у прогнозі вагітності з ризиком невинашування також визнають значення ПЛ, але в сполученні з дослідженнями естрадіолу й прогестерону. І.І. Воробйова й співавт. [2] виявили корелятивну залежність між екскрецією естріолу, показником ензимної функції плаценти й вмістом плацентарної перфузії. При вивченні гормональної функції фетоплацентарної системи різними авторами виявилася різна частота зниженої концентрації естріолу. Так за даними Г.М. Савельєва й співавт. [5] низький вміст естріолу виявлений у 40% вагітних, а за даними В.М. Сідельнікова [7] - у 86% жінок із ризиком недоношування. Причому, прогностично більш несприятливим був низький вміст естріолу в крові, чим у сечі. Так, при низькому вмісту естріолу в крові переривання вагітності відбулося в 45%, у той час, як при низькій екскреції естріолу із сечею - у 12, 5%. Diczfalusy E [8] пропонує визначення естріолового індексу - співвідношення гормону в плазмі й сечі. При наростанні недостатності плаценти естріоловий індекс знижується. Оскільки безпосереднім попередником естрогенів в плаценті виявляється дегідроепіандростерон - сульфату (DEA-S) і процес десульфатування його в плаценті відбувається з великою швидкістю й корелює з величиною й ростом плаценти, особливе поширення одержала проба з DEA-S, яка дозволяє виявити початкову стадію плацентарної недостатності. Подовження розпаду DEA-S після його внутрішньовенного введення понад 4 годин служить інформативною ознакою порушення синтезу естрогенів у плаценті внаслідок її недостатності [1, 2, 3].

Таким чином, представлені дані літератури показали, що ПЛ і естріол досить інформативно відбивають гормональну функцію системи мати - плацента - плід. Разом з тим, приймаючи до уваги, що формування плацентарної недостатності при звичному невиношуванні починається з ранніх термінів вагітності важливим є проведення досліджень по виробленню критеріїв ранньої діагностики плацентарної недостатності по вмісту досліджуваних гормонів.

Матеріали та методи. Обстежено: 1 група - 180 вагітних, в анамнезі яких було два і більш мимовільних абортів чи передчасних пологів, ускладнених плацентарною недостатністю, 2 група - 200 вагітних зі звичним перериванням вагітності в анамнезі, у яких було два і більш мимовільних абортів чи передчасних пологів, але вагітність не була ускладнена плацентарною недостатністю. Крім того для контролю знадобилося 100 соматично здорових вагітних, які мали в анамнезі одні і більш своєчасних пологів.

Вміст плацентарного лактогену і естріолу у сироватці крові визначався радіоімунологічним методом. З огляду на дані [7, 9] про добові коливання вмісту гормонів при вагітності, забір крові робили в один і той же час ранком натще. У жінок кров брали з ліктьової вени. В усіх випадках кров брали одноразовими шприцами. Кров відстоювали, центрифугували і в отриманій сироватці робили визначення вмісту гормонів. При неможливості зробити аналіз в найближчі дві години сироватка заморожувалася і зберігалася при температурі - 20°C. Як радіоактивну мітку застосовувався йод 125.

Використовувались набори фірм «Oris», «Sorix» (Франція). Визначення гормонів робилось на гамма-лічильнику ГСБ-1, з'єднаному з ПЕОМ (Росія). Визначення вмісту екскреції естріолу сечі проводилося за загальноприйнятій хімічній методики [6].

Параметри менструальної функції приведені в таблиці 1 були дослідженні відмінності трьох груп за трьома видами параметрів методом дисперсійного аналізу. На підставі критерія Фішера одержали, що найбільшу відміну складає 1 група параметрів, найменшу відміну складає 2 група параметрів. Відношення міжгрупової дисперсії до внутрішньогрупової значиме на рівні $p = 0,008$.

При аналізі двох показників плацентарного лактогену і естріолу в крові, в процесі вагітності у жінок зі звичним невиношуванням, що наведена у таблиці 2, були проведені дослідження трьох груп різного об'єму вибірки. Були одержані їх середні значення і довірчі межі, задан рівень довірчої ймовірності 99%, тобто ($<0,01$).

Були проведені зрівняння першої та другої групи з контрольною. На основі t-критерію різниця між групами підтверджена з рівнем достовірності $P < 0,05$.

Аналогічно були проведені дослідження вмісту екскреції естріолу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, що наведена у таблиці 3.

Статистичну обробку результатів, проводили за одержаних допомогою стандартного програмного забезпечення у середовищі STATISTICA 6.0 на платформі Microsoft Windows 2000. Обчислення проводилися персональним комп'ютером на платформі Pentium IV.

Результати та їх обговорення. Нас цікавили ендокринні розлади досліджуваних груп жінок з раннього дитинства до теперішнього часу. Отже, серед ендокринних розладів найбільше часто зустрічався гірсутизм, так у 1 групи-114 (63,6 %) жінок, у 2 групи - 64 (32,0 %) жінок, у контрольній групі не відзначено; ожиріння в 1 групі - 60 (37,7 %) жінок, у 2 групи - 68 (34,0 %) жінок, у контрольній групі не відзначено; виявлені також захворювання щитовидної залози в 1 групі-21 (11,6 %) жінок, у 2 групи-22 (11,0%) жінок, у контрольній групі не виявлене.

У 1 групі жінок, в анамнезі яких невиношування вагітності ускладнилося плацентарною недостатністю, виявлено, що гірсутизмом хворіли в 2 рази більше, ніж у 2 групи з невиношуванням вагітності не ускладненим плацентарною недостатністю, порушеннями ліпідного обміну страждала кожна третя жінка однаково, як у 1 групі, так і в 2 групах, незважаючи на те, що в контрольній групі ендокринних розладів не було.

При дослідженні менструальної функції одержали наступні результати, які приведені в таблиці 1.

Так, початок менструальної функції у жінок 1 групи старше 13 років-151 (83,9%) жінок, у 2 групи старше 13 років - 112 (56,0%), контрольна група складалася усього з 18 (18,0%) жінок старше 13 років, крім того в контрольній групі початок менструальної функції старше 15 років не виявлено.

Отже, майже в кожній жінки 1 групи початок менструальної функції приходить на вік старше 13 років, у 2 групи на вік старше 13 років приходить кожна друга жінка.

Різні порушення менструального циклу в 1 групі виявлене в 136 (75,5%) жінок, у 2 групи в 115 (57,5%) жінок. У контрольній групі жінок порушень менструальної функції не виявлено.

Крім того, у 92 (51,1%) жінок 1 групи були дисфункційні маткові кровотечі, дані представлені в таблиці 2 і в зв'язку з чим проводилося гормональне лікування, у 2 групи з приводу дисфункційних маткових кровотеч гормональна терапія проводилася в 47 (23,5%) жінок. Діагностичних вискоблювань у досліджуваних групах не проводилось.

Тому наступним етапом досліджень було вивчення в сироватці крові плацентарного лактогену і естрілу.

При порівнянні показників плацентарних гормонів у ті самі терміни вагітності в контрольній, першій і другій групах виявляється достовірне зниження вмісту досліджуваних гормонів у жінок зі звичним невиношуванням в усі терміни вагітності, причому зниження вмісту плацентарного лактогену найбільш виражено в 1 триместрі вагітності, у той час, як зниження вмісту естріолу виражено з 2 триместрі вагітності.

Крім того вміст естріолу в крові взаємозалежний з вмістом екскреції із сечею. Дані представлені в таблиці 2.

В жіночій консультації вагітним 1 і 2 групи у період планування вагітності, та під час вагітності в цілях профілактики плацентарної недостатності рекомендували виключити шкідливі чинники такі, як куріння, алкоголь, застосування медикаментів без дозволу лікаря. Також проводили санацію очагів інфекції, лікували хронічні захворювання. З

настанням вагітності роз'яснювали роль повноцінного збалансованого харчування та рекомендували застосовувати: білкові (відварна яловичина, птиця, риба, тварог); вітамінізоване (салати, свіжа зелень

петрушки, овочі, фрукти, в тому числі курага, ізюм); рослинне масло, кисломолочні продукти, каші, особливо корисна вівсяна.

Таблиця 1. Менструальна функція досліджуваних груп жінок.

Параметри менструального циклу	Групи жінок					
	1 група (n1=180)		2 група (n2=200)		Контр. гр. (n3=100)	
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
<i>Початок менструації:</i>						
до 11 років	-	-	18	9	12	12
11-13 років	29	16,1	70	35	70	70
14-15 років	115	63,9	97	48,5	18	18
більше 15 років	36	12,2	15	7,5	-	-
<i>Менструальний цикл:</i>						
-регулярний	44	24,4	115	57,5	100	100
-не регулярний	136	75,5	85	42,5	-	-
-встановився одазу	22	23,3	82	41,0	100	100
-через рік і більше	22	23,3	71	35,5	-	-
-не встановився до теперішнього часу	136	75,5	47	23,5	-	-
-наявність більшого синдрому	92	51,1	49	24,5	3	3
<i>Інтенсивність менструальних виділень:</i>						
-помірні	17	9,4	63	31,5	100	100
-скудні	50	27,8	57	28,5	-	-
-сильні	113	62,8	80	40,0	-	-

Таблиця 2. Вміст екскреції естріолу в жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі, (M±m)

Термін вагітності (тижн.)	Екскреція естріолу (моль/л)		
	Контр. група (n1=100)	1 група (n1=180)	2 група (n2=200)
22-24	20735,8 ± 1198,73	10677,79 ± 512,53*	1967,71 ± 114,12*
25-27	25141,1 ± 1397,46	13603,21 ± 775,38*	20753,78 ± 1318,72*
28-30	25312,4 ± 1507,18	18453,41 ± 867,31*	34775,78 ± 1982,23*
34-37	56173,6 ± 3258,16	24533,26 ± 1275,72*	51512,37 ± 2574,61*

Примітка:* - різниця достовірна (p < 0,05) порівняно з контрольною групою

Вагітні 1-ої і 2-ої груп одержували патогенетичне лікування. У стаціонарі був лікувально-охоронний режим.

У жінок, які мали гормональні причини невиношування вагітності, загроза переривання починалася з ранніх термінів вагітності і часто супроводжувалася кров'янистими виділеннями. Тому при настанні вагітності (після затримки менструації на 5-7 днів, позитивного тесту на вагітність, базальна температура 37,0 С і більше), то в залежності від гормонального статусу (вмісту хоріального гонадотропіну, прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу, 17 кетостероїдів) призначалася індивідуальна сочетано-гормональна корекція: гестагенами (прогестерон, утрожестан, дюфастон, 17-оксипрогестерону капропрату), при гіпоестрогенії в сполученні с естрогенами (естрофен); дексаметазон. Якщо базальна температура мала тенденцію до зниження нище 37,0 С, то додавали хоріонічний гонадотропін (500-1000-1500 МЕ 2 рази в тиждень в/м), з одночасним збільшенням дози гестагенів. Відміна гормональної терапії була поступова (зниження доз препарату), під лабораторним та кольпоцитологічним контролем до завершення періоду плацентації, тобто до 15-16 тижнів вагітності.

Крім гормональної корекції застосовували спазмолітики (метацин 1 мл 0,1% розчину в/м, баралгін 2,0 мл, но-шпа 2 мл 2% розчину 2-4 рази на до-

бу, папаверін гідрохлорид 2 мл 2% розчину в/м 2-3 рази на добу). Метаболічне лікування оротат калію 0,5 г 3 рази на день, кокарбоксілазу -100 мг в/м один раз на день; мультівітамінний препарат гро-віт (ретінолу ацетату 1600 МЕ, тіаміну мононітрату 1мг, рибофлавіну 1мг, піродоксину гідрохлориду 1мг, цианокобаломіну 1мкг, холекальциферолу 100 МЕ, альфатокоферолу ацетату 10 мг, нікотінамід 15 мг, кислоти фолієвої 0,1мг, кальцію пантотенату 2,5 мг кислоти аскорбінової 40 мг) 1 табл. 2 рази на добу. Магне В6 2 др. 2 рази на добу.

У II и III триместрі вагітності токолітики (сульфат магнію призначають в ударній дозі 4-6 г за 10 хвилин, потім 2 г/год протягом 6-8 годин, ритодрин призначали 150 мг в 5% розчині декстрози, починають з 0,1 мг/хв. Кожні 10 хвилин до помітного зниження маткової активності. Після закінчення токолізу, за необхідністю, можна перейти на вживання 20-30 мг ритодрину 2 рази на день протягом тижня та ін. токолітики). До початку та на протязі токолізу визначали артеріальний тиск крові, частоту пульсу та та інше. У більш пізні терміни вагітності при загрозі невиношування вагітності, теж призначали препарати спрямовані на поліпшення метаболічної функції плаценти і газообміну між матір'ю і плодом. У комплекс терапії включали антиагреганти, препарати, поліпшуючі реологічні властивості крові, антикоагулянти. Причому, при

призначенні антиагрегантів і антикоагулянтів ми розглядали показники гемостазиограми з обліком концепції про роль внутрішньосудинного зсідання крові в патогенезі фетоплацентарної системи. Також застосовували серцеві глікозиди, судинорозширювальні, препарати.

Для поліпшення білкового і ліпідного обміну призначали такі лікарські препарати, як: альвезин, левамін, есенціале, сипетин. Лікування було індивідуально патогенетично обґрунтовано, відповідно до протікаючого ускладнення в усі терміни вагітності.

У всіх досліджуваних групах вагітність збережена і завершилась народження здорового немовляти. Випадків асфіксії і антенатальної смерті не було.

Висновки: 1. Діагноз плацентарної недостатності при невиношуванні вагітності поставили на підставі динамічного комплексного обстеження, включаючи клініко-анамнестичі та лабораторні дослідження.

2. В результаті досліджень у 1 триместрі вагітності найбільш інформативним є вміст плацентарного лактогену, оскільки саме його зниження в 2 рази і більш є одним із критеріїв плацентарної недостатності в ранній термін вагітності. Зниження вмісту естріолу в 2 рази найбільш інформативне для прогнозування плацентарної недостатності після 17-20 тижнів вагітності.

Перспектива. На підставі проведених досліджень встановлено, що зниження вмісту гормонів: плацентарного лактогену і естріолу у сироватці крові з ранніх термінів вагітності є прогностично несприятливими для збереження вагітності при загрозі її переривання. Це дає можливість в умовах жіночої консультації починаючи із 6 тижнів вагітності, виділити групи підвищеного ризику виникнення загрози переривання вагітності та ускладнення її плацентарною недостатністю і проводити патогенетично обґрунтоване лікування, відповідно до протікаючого ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Вдовенко Ю.П.** Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі /Ю.П. Вдовенко., А.В. Ткаченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2002.- № 2.-С.78- 85.
2. **Воробйова І.І.** Особливості нейроендокринного статусу у жінок з невиношуванням вагітності / І.І. Воробйова, З.Б. Хомінська, С.П. Писарева // Клінічна фармація. – 2003. - т. 7. №3. - С. 18-20.
3. **Запорожан В.М.** Плацентарна недостатність і її вплив на плід /В.М. Запорожан, А.І. Даниленко Р.Ф. Макулькін //Одеський медичний журнал. –2009.- №4.- С.82-84.
4. **Зупанець І.А.** Фармацевтична опіка вагітних як один з факторів поліпшення стану здоров'я населення України / І. А. Зупанець, Н.В. Бездітко, Н.П. Безугла // Клінічна фармація.-2003.- том 7. №3.- С.11-14.
5. **Савельєва Г.М., Фёдорова М.В.** Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, Г.М. Фёдорова М.В. 3 –е изд. допол. -М.: Триада –Х.- 2009.-302 с.
6. **Пренатальная диагностика в улучшении исходов беременности /Савельева Г.М., Сичинова Л.Г., Панина О.Б., Гнетецкая В.А.** // Журнал акушерских и женских болезней.-2010.-Т.XLIX, вып.1.-С. 28-31.
7. **Сидельникова В.М.** Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова – М.: Триада –Х.-2002. -304 с.
8. **Diczfalusy E.** Endocrine functions of the human fetus and placenta // J. Clin. Endocrin. and Metab.-2010. - 85(4). - 1367-1373.
9. **Gerhard I.** Endocrine veränderungen bei frauen mit spontanen aborten // Gynak. Prax 2010. - 161(2). - 271-277.

Кудінова В.В. Діагностика гормональних порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С.106-109.

В статті приводяться основні данні про зміни вмісту плацентарного лактогену та естріолу при невиношуванні вагітності різної етіології з 5 по 37 тижнів вагітності. Дослідження проводилися у 480 вагітних. Вивчення вмісту плацентарного лактогену та естріолу в сироватці крові вагітних дозволило діагностувати та прогнозувати наслідки вагітності з ранніх термінів і проводити під контролем патогенетичну корекцію.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, плацентарна недостатність, гормони, плід.

Кудинова В.В. Диагностика гормональных нарушений в системе мать-плацента-плод у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С.106-109.

В статье приводятся основные данные об изменениях содержания плацентарного лактогена и эстриола при невынашивании беременности разной этиологии с 5 по 37 недели беременности. Исследования проводились в 480 беременных. Изучение содержания плацентарного лактогена и эстриола в сыворотке крови беременных позволило диагностировать и прогнозировать исход беременности с ранних сроков и проводить под контролем патогенетическую коррекцию.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, гормоны, плод.

Kudinova V.V. Diagnostics hormone of infringements in system the mother-placenta-fetus in the pregnancy women with recurrent spontaneous in anamnese // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 6. – С. 106-109.

In article are resulted the basic data on changes of the contents of placenta lactogen and estriol at incomplete pregnancy various etiology with 5 for 37 weeks of pregnancy. The researches were carried out in 480 pregnant women. The study of the contents placenta lactogen and estriol in whey of blood of the pregnant women will allow to diagnostic and to predict outcome of pregnancy from early terms and to carry out under the control pathogenetic correction.

Key words: recurrent spontaneous of pregnancy, placenta insufficiency, hormone, fetus.

Надійшла 01.10.2011 р.

Рецензент: проф. В.В.Сімрок