

# Стан білок-синтезувальної функції плаценти при передчасному розриві плодових оболонок

О.О. Зелинський, Н.В. Домакова

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження було оцінювання стану білок-синтезувальної функції плаценти у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок в різні терміни вагітності. Показана роль оцінювання рівня плацентарних білків у пізній термін вагітності у жінок групи ризику перинатальної патології як критерію стану захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на збереження життєздатності плода в умовах порушення функції плаценти. Доведено, що зниження вмісту ТБГ є прогностично несприятливим.

**Ключові слова:** плацента, передчасний розрив оболонок, протейоміка.

Згідно з даними літератури поширеність передчасного вилиття навколоплідних вод становить від 3% до 19%. За даними деяких авторів (Seremak-Mrozikiewicz et al., 2011), передчасний розрив плодових оболонок служить причиною передчасних пологів в 42,2% випадків та ускладнює перебіг передчасних пологів в 19,95% [1, 2].

Питання етіології і патогенезу передчасного вилиття навколоплідних вод, незважаючи на численні дослідження, остаточно не встановлені. У той самий час провідним чинником передчасного вилиття навколоплідних вод вважають інфікування [3, 4]. Відомо, що за наявності хронічного запального процесу змінюється стан основних систем організму.

Відомо, що чутливими маркерами, які дозволяють судити про білок-синтезувальну функцію плаценти, є білки «зони вагітності»: трофобластичний (1-глобулін (ТБГ), плацентарний (1-мікроглобулін (ПАМГ) та (2-мікроглобулін фертильності (АМГФ) [5, 6].

У численних дослідженнях було встановлено, що у вагітних збільшення концентрації трофобластичного  $\beta$ -глокопротеїду (ТБГ) свідчить про низький рівень адаптаційних процесів, що може служити передумовою для стимуляції компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти, а при вичерпанні функціональних резервів – порушенням синтезу і викиду в кровотік адаптивних білків плаценти (Chang A. et al., 2013).

**Мета дослідження:** оцінювання стану білок-синтезувальної функції плаценти у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) в різні терміни вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане протягом 2005–2011 рр. на базі клінічного пологового будинку № 5 м. Одеси, що спеціалізується на питаннях передчасних пологів. Комплексне проспективне рандомізоване клініко-лабораторне обстеження проведено у 217 вагітних, у яких перебіг вагітності ускладнився ПРПО в терміні гестації 22,5–33,5 тиж вагітності, з оцінюванням стану новонароджених.

У загальну вибірку були включені також вагітні та їхні новонароджені, які перебували на обстеженні та лікуванні в підрозділах інтенсивної терапії та реанімації. Для зменшення впливу випадкових факторів і систематизації розподілу ознак, що вивчалися у виборці, в неї не були включені вагітні з іншими акушерськими ускладненнями: нефропатія вагітних, багатоплідна вагітність, захворювання

серцево-судинної системи, ендокринної системи у стадії суб- та декомпенсації, які б могли впливати на результати досліджень.

У I, основну, групу було включено 130 вагітних з ПРПО, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах безводного періоду, тривалість якого складала більше 48 год. Відповідно до завдань дослідження I група була розподілена на дві підгрупи: IA (n=80) та IB (n=50).

Критерієм для такого поділу була тривалість безводного періоду (БП). В основній групі IA БП тривав від 48 до 168 год в термін гестації 22–33,5 тиж і в основній групі IB БП склав понад 168 год.

У II групу (групу порівняння) включені 87 вагітних, в яких були передчасні пологи в той самий термін і тривалість БП дорівнювала тривалості пологів в цілому – до 12 год. Ураховуючи, що наслідки вагітності в різні гестаційні періоди були різними, проведено додатковий розподіл основної та групи порівняння на три підгрупи. В основі цього поділу була залежність від терміну вагітності на момент ПРПО. Так, I підгрупу склали вагітні з ПРПО в терміні 22–27,5 тиж, II підгрупу в терміні 28–30,5 тиж, III підгрупу 31–33,5 тиж.

Середній вік вагітних достовірно не відрізнявся в основній та групі порівняння ( $p>0,05$ ). Так, в основній групі середній вік вагітних склав  $27,2\pm 0,4$  року і коливав від 15 до 45 років, а в групі порівняння середній вік складав  $28,7\pm 0,6$  року і знаходився в межах 18–40 років.

Концентрацію специфічних плацентарних білків – трофобластичного  $\beta_1$ -глікопротеїну (ТБГ) – визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів DRG Diagnostics (Марбург, Німеччина) в критичні строки гестації (5–14, 16–26 і 30–36 тиж вагітності, з інтервалом 1–2 тиж в I триместрі, 4 тиж – в II і III триместрах).

Статистичне оброблення одержаних результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження виявили несприятливий вплив ПРПО при недоношеній вагітності на гормонпродукувальну функцію фетоплацентарного комплексу (ФПК). При цьому суттєвих змін рівнів естрадіолу, естрогену та прогестерону у таких жінок через добу після ПРПО не спостерігалось. Так, якщо у здорових жінок з термінами гестації 28–32 тиж нормативні показники рівня естрадіолу в плазмі крові дорівнюють  $35,2\pm 2,2$  нмоль/л, то у жінок з ПРПО –  $32,3\pm 3,3$  нмоль/л. Утім, вже через 72 год рівень естрадіолу знижується до  $22,8\pm 2,2$  нмоль/л ( $p<0,001$ ).

У терміні гестації 33–36 тиж нормативний показник рівня естрадіолу дорівнює  $45,5\pm 3,5$  нмоль/л, у жінок з ПРПО у ці самі терміни вагітності його рівень через 1 добу був майже такий самий –  $43,9\pm 3,5$ , а на 3-ю добу знижувався до  $35,7\pm 2,9$  нмоль/л, тобто на 25,06% при його порівнянні з нормативним показником ( $p<0,05$ ). При

Продукція ТБГ при різних термінах гестації (мг/мл)

Термін гестації	Підгрупи		
	I група		II група
	IA підгрупа	IB підгрупа	
	(БП до 168 год)	(БП більше 168 год)	
27-28 тиж	35545±657	30482±934	34903±568
24-31 тиж	144568±956	117745±565	125532±685

порівнянні рівнів естрадіолу у тих самих жінок з ПРПО на 1-у і 3-ю добу БП спостерігається їхнє недостовірне зниження на 16,0% ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни відбуваються у синтезі ФПК прогестерону: нормативний показник рівня цього гормону у плазмі крові вагітних в 27–32 тиж дорівнює  $332,66 \pm 10,81$  нмоль/л, у жінок з такими самими термінами вагітності на 1-у добу після ПРПО –  $323,3 \pm 3,1$  нмоль/л і на 3-ю добу – відповідно  $250,8 \pm 10,5$  нмоль/л, тобто його рівень знижувався протягом БП порівняно з нормативним показником на 24,6% ( $p < 0,01$ ). При порівнянні рівнів прогестерону у плазмі крові одних і тих самих жінок з ПРПО на 1, 2-у і 3-ю добу БП встановлено його зниження на 10,3% ( $p < 0,05$ ).

У термінах гестації 33–36 тиж середній нормативний показник рівня прогестерону дорівнював  $536,84 \pm 41,07$  нмоль/л, проте достовірного зниження його рівнів протягом БП вже не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

Ще одним гормоном ФПК, обмін якого у жінок з ПРПО і недоношеною вагітністю має важливе значення, є кортизол. За даними наших досліджень, нормативний показник рівня кортизолу у здорових вагітних у термінах 28–32 тиж дорівнює  $536,3 \pm 39,5$  нмоль/л. У вагітних з ПРПО у ті самі терміни вже на 1-у добу рівень кортизолу у плазмі підвищувався до  $685,6 \pm 45,4$  нмоль/л, тобто на 17,8% ( $p < 0,05$ ), проте на 2-у добу після ПРПО його рівень стрімко знижувався до  $580,0 \pm 33,3$  нмоль/л, на 3-ю добу – до  $342,3 \pm 29,6$  нмоль/л. Таким чином, очевидно, що рівні кортизолу за 3 доби БП знижувались при порівнянні з нормативними показниками на 32,4%, а при порівнянні з його рівнем на 1-у добу після ПРПО – відповідно на 20,0% ( $p < 0,05$ ).

При мікроскопічному дослідженні частин посліду виявлено, що поряд з ознаками їхньої незрілості і запальними змінами, спостерігаються складні дистрофічні і циркуляторні порушення. Основним пошкоджувальним процесом при цьому є запалення, компенсаторно-приспосувальні явища у плаценті виражені недостатньо і, переважно, при нетривалому БП (до 12–24 год) у більших термінах гестації (після 34 тиж). Найбільш демонстративно, на наш погляд, ураження хоріона при недоношеній вагітності і ПРПО ха-

рактеризує кількість та морфофункціональний стан кінцевих ворсин плаценти. У кожному гістологічному препараті плаценти було підраховано кількість термінальних ворсин, а серед них – відсоток ворсин з патоморфологічними відхиленнями.

Аналіз одержаних даних свідчить, що кількість зрілих ворсин у плацентах жінок із ПРПО і недоношеною вагітністю була закономірно меншою, ніж у жінок з доношеною вагітністю: відповідно  $31, \pm 2,6\%$  проти  $43,8 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Проте частота патоморфологічно змінених термінальних ворсин плаценти у жінок з ПРПО майже втричі переважала частоту таких ворсин у жінок з доношеною нормальною вагітністю – відповідно  $30,6 \pm 2,5\%$  проти  $11,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ). При порівнянні у цих групах жінок усіх середніх показників досліджених нами параметрів дегенерації кінцевих ворсин плаценти (некроз, набряк, фібриноїдне набухання, подвійний синцитіальний покрив, проліферація синцитію ворсин) одержано вірогідну різницю ( $p < 0,05$ ).

При оцінюванні вмісту ТБГ у сироватці крові в жінок I та II групи встановлено, що даний показник вірогідно відрізнявся, однак значення показників не виходили за межі референтних. Слід також зазначити, що в сироватці крові вагітних I групи рівні ТБГ були найбільшими (таблиця).

Рівень плацентарних білків у пізній термін вагітності у жінок групи ризику перинатальної патології відбиває захисно-приспосувальні механізми, які спрямовані на збереження життєздатності плода в умовах порушення функції плаценти.

При визначенні плацентарних білків у сироватці крові з'являються додаткові можливості своєчасної діагностики порушення стану плода і функції плаценти, що в поєднанні з іншими методами є основою зниження перинатальної захворюваності та смертності. З огляду на досить широкі межі індивідуальних коливань плацентарних білків у сироватці крові в процесі розвитку вагітності, а також деякі добові коливання їхніх рівнів, більш надійним і перспективним для діагностики внутрішньоутробного страждання плода може служити рівнобіжне визначення концентрації плацентарних білків, зокрема ТБГ, у сироватці крові.

### Состояние белок-синтезирующей функции плаценты при преждевременном разрыве плодных оболочек

**А.А. Зелинский, Н.В. Домакова**

Целью исследования была оценка состояния белок-синтезирующей функции плаценты у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в разные сроки беременности. Показана роль оценки уровня плацентарных белков в поздние сроки беременности у женщин группы риска перинатальной патологии как критерия состояния защитно-приспособительных механизмов, направленных на сохранение жизнеспособности плода в условиях нарушения функции плаценты. Доказано, что снижение содержания ТБГ является прогностически неблагоприятным.

**Ключевые слова:** плацента, преждевременный разрыв оболочек, протеомика.

### State of the protein-synthesizing function of the placenta with premature rupture of membranes

**A.A. Zelynskyy, N.V. Domakova**

The aim of the study was the assessment of protein-synthesizing function of the placenta in pregnant women with premature rupture of membranes at different stages of pregnancy. The role of assessment of placental proteins in late pregnancy in women at risk perinatal status as a criterion protective and adaptive mechanisms that aim to preserve the viability of the fetus in terms of dysfunction of the placenta. It is proved that reducing the amount of TBG is prognostically unfavorable.

**Key words:** placenta, premature rupture of membranes, proteomics.

Сведения об авторах

**Зелинский Александр Алексеевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета МЗ Украины; 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2.

**Домакова Наталья Васильевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета МЗ Украины, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (050) 333-71-55. E-mail: untilova.n@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Stzenie wybranych cytokin u kobiet z przedwczesnym peknieniem blon plodowych i porodem przedwczesnym-badane wstepne./ Seremak-Mrozikiewicz A, Lorenc A, Barlik M [et al.] // Ginekol Pol. 2011 82(8):576–84.
2. Акушерство: национальное руководство/ Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
3. Болотских В.М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке // Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – М.: Медиабюро StatusPraesens, 2010 – 32 с.
4. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes) / Obstet Gynecol., 2007. – № 109. – P. 1007–1019.
5. Lipopolysaccharide-binding protein as marker of fetal inflammatory response syndrome after preterm premature rupture of membranes. / Pavcnik-Arnol M, Lucovnik M, Kornhauser-Cerar L, Premru-Srsen T, Hojker S, Derganc M. // Neonatology. 2014;105 (2):121–7.
6. Proteomic analysis of preterm premature rupture of membranes in placental tissue / Chang A, Zhang Z, Zhang L [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2013/ – Vol. 288 (4). – P. 775–784.

Статья поступила в редакцию 04.03.2015

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

СОВРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ РИСКУЮТ  
РАЗУЧИТЬСЯ РОЖАТЬ

Современные матери теряют способность рожать естественным путем и кормить младенцев грудью, потому что стали слишком зависимыми от лекарств, используемых во время родов в целях уменьшения боли.

Об этом со ссылкой всемирно известного врача из Франции Мишеля Одена сообщает в воскресенье, 24 мая, британская газета The Daily Mail.

Доктор Мишель Оден высказывает опасения, что женщины рискуют постепенно утратить гормоны, необходимые для деторождения, потому что в по-

следние года врачи "подсадили" их на всевозможные химические препараты.

Оден, который отстаивал использование в больницах бассейнов для естественных родов в воде, утверждает, что если при родах женщине вводят болеутоляющие или другие химические агенты, затем это препятствует грудному вскармливанию.

Установлено, что продолжительность родов увеличилась за период 2002-2008 гг. на два с половиной часа по сравнению с 1950-ми.

В своей новой книге "Нужна ли нам акушерка?" Оден доказыва-

ет, что женщины постепенно утрачивают способность рожать.

Лекарственные препараты подавляют гормон окситоцин, играющий ведущую роль при схватках и необходимый для грудного вскармливания. Некоторые также утверждают, что под воздействием этого гормона мать влюбляется в своего ребенка.

Однако в последние годы все больше женщин предпочитают всевозможные инъекции в целях обезболивания и роды посредством кесарева сечения.

Источник: 9tv.co.il