

УДК 618.5-02:611.814.1-008.6:612.018.2

А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук*, Л.Б. Николаева

ГОРМОНАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА В РОДАХ

ГУЗ КОКБ Областная клиническая больница (Кемерово)

**ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия РОСЗДРАВА (Кемерово)*

Были изучены уровни прогестерона, плацентарного лактогена, хорионического гонадотропина, свободного эстриола, альфафетопротеина в сыворотке крови в III триместре беременности и в родах. I (основную) группу составили 150 женщин с морфологически подтвержденным диагнозом фетоплацентарной недостаточности (ФПН). В зависимости от степени компенсации ФПН пациентки были разделены на две подгруппы: в Ia подгруппу вошли 111 женщин с компенсированной формой, в Ib включено 39 пациенток с субкомпенсированной ФПН. II группу (сравнения) составили 72 женщины без ФПН. Результаты исследования показали, что наиболее значимым маркером ФПН при беременности является изменение уровня ЧПЛ. В процессе родового акта происходит снижение уровня ЧПЛ и

E₃ и увеличение концентрации АФП, более выраженное у пациенток с субкомпенсированной ФПН, что указывает на срыв адаптации в системе мать-плацента-плод у этой категории пациенток.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, гормоны, альфафетопротеин

HORMONAL ADAPTATION OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN LABOUR

A.G. Trishkin, N.V. Artimuk, L.B. Nikolaeva

Regional clinical maternity home, Kemerovo

State Educational Institution of Higher Professional Education Kemerovo State Medical Academy of Federal Agency of Healthcare and Social Development, Kemerovo

There were studied levels of progesterone, human placental lactogen, human chorionic gonadotrophin, unconjugated estriol, alpha-fetoprotein in plasma in III trimester of pregnancy and in labour. I (main) group has formed 150 women with diagnosis fetoplacental insufficiency (FPI) morphologically confirmed. Depending on degree of the compensations FPI patients were divided into two subgroups: 111 women entered in Ia subgroup with compensated form, Ib included 39 patients with subcompensations FPI. II group (the comparisons) had formed 72 women without FPI. The results of the study had shown that the most significant marker FPI at pregnancy is changing level of human placental lactogen. In process of labour occurs the reduction a level human placental lactogen and unconjugated estriol (E₃) and increasing concentrations of alpha-fetoprotein more expressing in patients with subcompensations FPI and that points to failure of the adaptation in system mother-placenta-fetal in this categories patients.

Key words: fetoplacental insufficiency, hormones, alpha-fetoprotein

Основными механизмами, регулируемыми материнско-плацентарные взаимоотношения, являются гуморальные факторы. В процессе развития беременности плацента синтезирует практически все известные гормоны [7, 8]. Каждый из них соответствует определенному гипофизарному или гипоталамическому гормону и имеет сходные биологические и иммунологические свойства [9], таким образом, плацента приобретает морфологические и функциональные свойства промежуточного мозга. Главным отличием плаценты от других эндокринных органов является одновременная продукция различных по своей структуре гормонов: белковой и стероидной природы. Выработка плацентарных гормонов осуществляется децидуальной тканью, синцитиотрофобластом и цитотрофобластом [10, 11, 12]. Комплексное исследование плацентарных гормонов: хорионического гонадотропина (ЧХГ), плацентарного лактогена (ЧПЛ), прогестерона (ПГ), свободного эстриола (E₃) и белков фетоплацентарного комплекса позволяет диагностировать различные стадии фетоплацентарных нарушений [1, 4, 5, 6]. В настоящее время проведено много исследований, посвященных определению уровня гормонов и белков фетоплацентарного комплекса при беременности, однако, отсутствуют сведения о динамике данных показателей в течение родового акта [2, 3, 13].

ЦЕЛЬ

Изучить содержание гормонов фетоплацентарного комплекса и фетального белка у пациенток с фетоплацентарной недостаточностью при беременности и в родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

I (основную) группу составили 150 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом фетоплацентарной недостаточности (ФПН). В зависимости от степени компенсации ФПН пациентки были разделены на две подгруппы: в Ia подгруп-

пу вошли 111 женщин с компенсированной формой, в Ib включено 39 пациенток с субкомпенсированной формой ФПН. II группу (сравнения) составили 72 женщины без ФПН. Возраст пациенток Ia и Ib подгрупп составил $24,1 \pm 5,7$ лет; $23,7 \pm 5,8$ лет соответственно, во II группе $27,9 \pm 7,1$ лет ($p < 0,001$; $p = 0,003$). У всех обследованных женщин беременность протекала с осложнениями. Гестоз зарегистрирован в Ia – у 76 %, в Ib – у 66,7 % и во II – у 66,7 % женщин ($p > 0,05$). Угроза прерывания беременности встречалась в 47,8 %, 64,1 %, 50,0 % случаев соответственно по группам ($p = 0,884$; $p = 0,223$). Срок беременности не имел достоверных различий в группах и составил в Ia подгруппе – $39,0 \pm 1,44$, в Ib – $38,7 \pm 2,14$ и во II группе – $38,8 \pm 1,25$ недель ($p = 0,229$; $p = 0,509$; $p = 0,657$). Среди пациенток Ia подгруппы роды в срок произошли в 99 (89,2 %) случаях, в Ib подгруппе – в 35 (89,7 %) случаях и группе сравнения в 69 (95,8 %) случаях ($p = 0,187$; $p = 0,397$; $p = 1,000$). Средняя продолжительность родов статистически значимо между группами не различалась и составила в Ia подгруппе $7,14 \pm 2,9$ часа, в Ib – $7,3 \pm 2,4$ часа и во II группе – $6,33 \pm 2,5$ часа ($p = 0,072$; $p = 0,062$; $p = 0,622$).

Определение уровня гормонов (ПГ, ЧХГ, ЧПЛ, E₃) и белков фетоплацентарного комплекса (АФП) проводилось прямым конкурентным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием стандартных тест-систем «Алкор-Био» (Россия), DSL-10-370 ACTIVE™ Ultra-Sensitive Unconjugated Estriol (США), HPL BIOSERV™-ELISA (Германия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Забор крови для проведения исследований у беременных осуществлялся натощак с 8 до 9 час утра путем венепункции из локтевой вены, при этом пациентка находилась в положении сидя. Забор крови для проведения исследования в родах осуществлялся в латентной фазе I периода и во II периоде родов путем венепункции из локтевой вены, при этом пациентка находилась в положении лежа. Проводимые ис-

следования были признаны допустимыми и доказательными решением локального этического комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований КемГМА. От всех пациенток получено информированное согласие на участие в исследовании (Протокол № 4 от 27.1.2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание гормонов и АФП в сыворотке крови при беременности представлено в таблице 1.

Анализируя полученные результаты, было выявлено достоверное снижение концентрации ЧПЛ у пациенток Ia подгруппы по сравнению со II группой ($p = 0,049$). Значения других показателей статистически значимых отличий между группами не имело ($p > 0,05$). Выявлена обратная статистически значимая корреляционная зависимость умеренной силы между концентрацией АФП в третьем триместре беременности и сроком родов ($r = -0,378; p = 0,006$).

В родах уровень ПГ как в I-м, так и во II-м периоде статистически значимо между группами не различался ($p > 0,05$). Концентрации ЧПЛ и E_3 во II-м периоде родов у пациенток Ia подгруппы были значимо ниже, чем в группе сравнения, и составили $7,98 \pm 3,7$ и $9,4 \pm 2,9$ мг/л; $10,1 \pm 8,8$ и $15,4 \pm 12,3$ нг/мл соответственно ($p = 0,008; p = 0,011$). Анализируя содержания других гормонов и АФП у пациенток Ia подгруппы в сравнении со II-й группой достоверных отличий не выявлено ($p > 0,05$). Уровень ЧПЛ и E_3 в I-м периоде родов у пациенток Ib подгруппы был достоверно ниже, чем в контрольной группе, и составил $8,1 \pm 4,3$ и $11,7 \pm 3,1$ мг/л; $11,5 \pm 9,2$ и $16,8 \pm 11,9$ нг/мл соответственно ($p < 0,001; p = 0,002$).

Во II-м периоде родов концентрация ЧПЛ и E_3 у пациенток с субкомпенсированной формой ФПН составила $5,7 \pm 3,6$ мг/л и $7,0 \pm 6,9$ нг/мл соответственно, что было значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001; p < 0,001$), в то время как уровень АФП был достоверно выше и составил $293,5 \pm 129,7$ и $184,9 \pm 118,2$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,001$). При сравнении аналогичных показателей у пациенток с компенсированной и субкомпенсированной формами ФПН было выявлено, что содержание ЧПЛ, E_3 в I-м и II-м периодах родов у пациенток Ia подгруппы было достоверно выше ($p = 0,003; p = 0,003; p = 0,016; p < 0,001$), а уровень АФП во II-м периоде родов значимо ниже ($p < 0,001$), чем в Ib подгруппе.

Концентрация ПГ и ЧХГ в течение родового акта в обследуемых группах статистически значимо не изменялась ($p > 0,05$).

Содержание ЧПЛ в динамике родового акта представлено на рисунке 1.

Анализируя динамику концентраций ЧПЛ было выявлено, что к I-му периоду родов у женщин Ia подгруппы происходит повышение уровня гормона по сравнению с аналогичным показателем во время беременности ($p = 0,018$), в то время, как в Ib подгруппе уровень ЧПЛ снижается ($p = 0,717$). Ко II-му периоду родов по сравнению с I периодом концентрация ЧПЛ достоверно снижается во всех группах ($p < 0,001; p = 0,017; p < 0,001$), более значимо у пациенток с субкомпенсированной формой ФПН.

Содержание E_3 при беременности и в родах представлено на рисунке 2.

Изучая изменения концентрации E_3 было отмечено, что к I-му периоду родов происходит достоверное снижение уровня гормона во всех груп-

Таблица 1

Уровень гормонов ФПК и АФП при беременности

Показатель	Ia подгруппа	Ib подгруппа	II группа	P_{Ia-II}	P_{Ib-II}	P_{Ia-Ib}
ПГ, нмоль/л	$313,2 \pm 35,3$	$291,5 \pm 56,2$	$314,5 \pm 36,3$	0,965	0,310	0,366
ЧПЛ, мг/л	$7,8 \pm 1,6$	$8,9 \pm 1,6$	$10,1 \pm 4,2$	0,049	0,603	0,360
E_3 , нг/мл	$31,0 \pm 10,6$	$34,0 \pm 2,7$	$31,0 \pm 10,6$	0,844	0,395	0,433
ЧХГ, МЕ/л	$69341,2 \pm 36879,0$	$65840,0 \pm 52914,1$	$70193,3 \pm 44588,7$	0,723	0,512	0,467
АФП, МЕ/мл	$127,7 \pm 76,9$	$129,6 \pm 72,9$	$154,5 \pm 91,3$	0,517	0,513	0,916

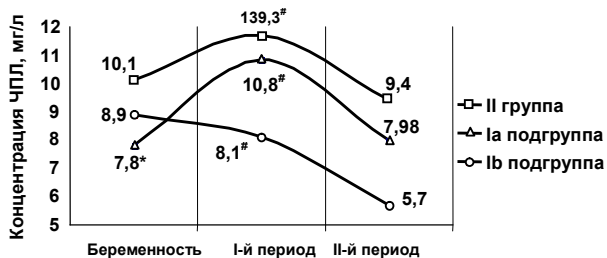


Рис. 1. Концентрация ЧПЛ при беременности и в родах. * - $p < 0,05$ между беременностью и I периодом родов; # - $p < 0,05$ между периодами родов.

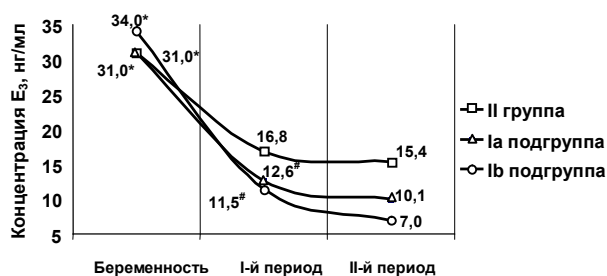


Рис. 2. Концентрация E_3 при беременности и в родах. * - $p < 0,05$ между беременностью и I периодом родов; # - $p < 0,05$ между периодами родов.

пах ($p < 0,001$), а ко II-му периоду родов, по сравнению с I-м периодом, значимое снижение концентрации E_3 наблюдается только у пациенток с ФПН ($p = 0,037$; $p = 0,028$).

Концентрация АФП при беременности и в родах представлено на рисунке 3.

Анализ динамики уровня АФП показал, что к I-му периоду родов происходит его увеличение у пациенток основной группы ($p = 0,380$; $p = 0,277$) и снижение в группе сравнения ($p = 0,471$). Во II-м периоде отмечается статистически значимое увеличение концентрации АФП во всех группах наблюдения по сравнению с I-м периодом ($p = 0,002$; $p = 0,002$; $p = 0,020$), более выраженное у пациенток Ib подгруппы.

Проведенное исследование показало, что в конце III триместра беременности среди исследуемых анализов, только содержание ЧПЛ у пациенток с ФПН было достоверно ниже, чем у женщин без данной патологии. АФП придает роль маркера зрелости плода [6], данная концепция подтверждается наличием обратной статистически значимой корреляционной зависимости умеренной силы между концентрацией АФП в третьем триместре беременности и сроком родов ($r = -0,378$; $p = 0,006$). Роды представляют собой большую нагрузку как для матери, так и для плода даже при физиологическом их течении, в процессе родов условия жизнедеятельности плода существенно изменяются [7]. Для рождения жизнеспособного ребенка, требуется слаженная работа всех звеньев системы мать-плацента-плод. При наличии плацентарной недостаточности, как правило, патологические изменения в ФПК уже имеются, и исход родов для плода зависит от адаптационных возможностей, выраженности компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте и у плода [3]. Проведенное исследование показало, что в I-м периоде родов отмечаются более низкие концентрации ЧПЛ и E_3 у пациенток с субкомпенсированной ФПН, чем у пациенток с компенсированной формой и без нее, что может свидетельствовать о напряжении механизмов, обеспечивающих гормональную функцию плаценты и метаболизм в системе мать-плацента-плод. Во II-м периоде родов пациентки с субкомпенсированной формой имеют значимо низкое содержание ЧПЛ и E_3 , достоверно высокий уровень

АФП. Динамическому изменению подвергаются лишь E_3 , ЧПЛ и АФП, что подчеркивает их значимость в обеспечении оптимального функционирования ФПК в процессе родового акта. ЧПЛ участвует в адаптации промежуточного обмена материнского организма [9], поэтому выявленное достоверное увеличение концентрации гормона к I-му периоду родов по сравнению с беременностью у женщин с компенсированной формой ФПН можно расценить как компенсаторную реакцию, направленную на активизацию метаболических процессов. Снижение уровня ЧПЛ ко II-му периоду родов происходит во всех группах, однако, более значимо у пациенток с субкомпенсированной ФПН. Это дает основание предположить, что во II-м периоде родов у пациенток с компенсированной формой ФПН и без нее происходит напряжение компенсаторно-приспособительных реакций, а у рожениц с субкомпенсированной формой — срыв адаптации, что обуславливает увеличение частоты перинатальных осложнений, степень которых может зависеть от длительности II-го периода родов. Плацента и плод представляют собой единую, функционально взаимосвязанную систему синтеза эстрогенов, которые ни плацента, ни плод в отдельности не в состоянии продуцировать в достаточном количестве [13]. Выявленное снижение уровня E_3 указывает на нарушение со стороны фетоплацентарной системы. Проведенное исследование показало, что ко второму периоду родов по сравнению с первым периодом значимое снижение концентрации E_3 наблюдается только у пациенток с ФПН, что свидетельствует о нарушении ферментативной активности плаценты и маточно-плацентарного кровотока. Концентрация АФП отражает состояние проницаемости плаценты, однако, многие вопросы, связанные с клинической интерпретацией изменения концентрации АФП в крови остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения [9]. Результаты исследования показали, что к I-му периоду родов происходит увеличение содержания АФП у пациенток с ФПН и, напротив, снижение данного показателя у женщин без ФПН. Во II-м периоде отмечается достоверное увеличение концентрации АФП во всех группах наблюдения по сравнению с I-м периодом, более значимое у пациенток с субкомпенсированной ФПН, что отражает выраженное нарушение барьерной функции плаценты.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наиболее значимым маркером ФПН при беременности является изменение уровня ЧПЛ. В процессе родового акта происходит снижение уровня ЧПЛ и E_3 и увеличение концентрации АФП, более выраженное у пациенток с субкомпенсированной формой ФПН, что указывает на срыв адаптации в системе мать-плацента-плод у этой категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гагарина А.В. Плацентарная недостаточность при повышенном содержании альфа-фето-



Рис. 3. Концентрация АФП у пациенток при беременности и в родах. * — $p < 0,05$ между беременностью и I периодом родов; # — $p < 0,05$ между периодами родов.

протеина и хорионического гонадотропина в крови беременных женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 26 с.

2. Домрачева М.Я. Использование лабораторно-биохимических тестов для ранней диагностики патологии фетоплацентарной системы / М.Я. Домрачева // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. — Красноярск, 2003. — Выпуск 10. — С. 320—322.

3. Краснопольский В.И. Фетоплацентарная недостаточность: Метод. рекомендации / В.И. Краснопольский и соавт. — М., 2005. — 23 с.

4. Молгачева Е.В. Современные возможности диагностики плацентарной недостаточности (обзор литературы) / Е.В. Молгачева // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. — Красноярск, 2004. — Выпуск 11. — С. 88—96.

5. Павлова Н.Г. Повышенное содержание альфа-фетопротеина или хорионического гонадотропина в крови беременных во 2 триместре как маркер плацентарной недостаточности / Н.Г. Павлова, А.В. Гагарина, Т.К. Кащеева // Пренатальная диагностика. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 175—180.

6. Пустотина О.А. Альфа-фетопротеин в прогнозировании осложнений у новорожденного / О.А. Пустотина, Е.В. Гусарова, Н.Д. Фанченко, А.И. Мелько // Акушерство и гинекология. — 2006, № 1. — С. 17—20.

7. Сидорова И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. — М.: МИА, 2005. — 296 с.

8. Стрижаков А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 53—64.

9. Шмагель К.В. Иммуитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. — М.: Медицинская книга, — 2003. — 226 с.

10. Шмагель К.В. Плацентарный лактоген: функции, клиническое значение / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 9—12.

11. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with low unconjugated estriol and the risk for lethal perinatal outcome / P.A. Benn, A. Craffey, D. Horne, L. Ramsdell et al. // J Matern Fetal Med. — 2000. — May—Jun; 9(3). — P. 165—169.

12. The endocrinology of the human placenta / P. Skalba, A. Dabkowska-Huc, Z. Chelmicki // Wiad Lek. — 2003. — Vol. 56 (9—10). — P. 475—480.

13. Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term / R. Coya, P. Martul, J.A. Igorta et al. // Gynecol Endocrinol. — 2005. — Jul; 21(1). — P. 27—32.