

УДК 618.396:618.36:612.018

²Ерофеев Б.Б., ¹Иозефсон С.А., ¹Ерофеева Л.Г.**РОЛЬ ГОРМОНОВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА В ДИАГНОСТИКЕ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита²ГУЗ "Краевая клиническая больница, г. Чита

В современном акушерстве проблема диагностики угрожающих преждевременных родов остаётся актуальной в связи с тем, что определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Проведено исследование уровня гормонов фетоплацентарного комплекса в сыворотке крови у 90 пациенток с угрожающими преждевременными родами и у 51 с физиологически протекающей беременностью на сроке гестации 22-36 нед.

Установлено, что у беременных с угрозой невынашивания имеется снижение показателей гормонов фетоплацентарного комплекса, возрастающее с увеличением срока гестации.

Ключевые слова: физиологическая беременность, преждевременные роды, гормоны, фетоплацентарный комплекс.

*Yeropheyev B.B., Iozephson S.A., Yeropheyeva L.G.***DIAGNOSTIC ROLE OF FETOPLACENTA COMPLEX HORMONES IN THREATENED PRETERM DELIVERY**

In modern obstetrics the problem of diagnosis of threatened preterm delivery is still pressing due to high perinatal mortality and morbidity. The study of hormone level of fetoplacental complex serum in 90 females with threatened preterm delivery and in 51 females with physiological pregnancy at 22 - 36 - week gestation has been held.

It's been determined that the pregnant women with gravity at risk have reduced hormone level of fetoplacental complex, progressing with gestation.

Key words: physiological pregnancy, preterm delivery, hormone level, fetoplacental complex.

В развитии и поддержании беременности важнейшая роль принадлежит фетоплацентарному комплексу (ФПК), который синтезирует ряд местных и гуморальных регуляторов, в том числе и гормональной природы. Со II триместра плацента и плод синтезируют все гормоны, необходимые для нормального их развития. Из пептидных гормонов наиболее важными являются хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген, из стероидных - эстриол и прогестерон.

Установлено, что индивидуальные колебания содержания гормонов ФПК обеспечивают при физиологически протекающей беременности сохранение и нормальное прогрессирование гестационного процесса и развитие плода.

Известна роль эндокринных нарушений в генезе преждевременных родов и плацентарной недостаточности и высокая значи-

мость коррекции баланса гормонов ФПК для развития беременности [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9].

Цель исследования - изучить содержание гормонов ФПК при преждевременных родах и плацентарной недостаточности в сравнении с неосложнённой беременностью.

Материалы и методы

Нами проведено исследование содержания гормонов ФПК: прогестерона (Pg), эстриола (E3), плацентарного лактогена (ПЛ) и хорионического гонадотропина (ХГ) в периферической крови беременных при неосложненной гестации во II (25 пациенток) и III (26 пациенток) триместре в сроки 22 - 36 недель гестации (контрольная группа), а также у пациенток с угрожающими преждевременными родами и плацентарной недостаточностью во II (45 пациенток) и III (45 пациенток) триместре гестации (основная группа). Уровень гормонов оп-

ределяли иммуноферментным методом с помощью набора тест - систем фирмы "HUMAN" (Labor Diagnostic Nord, Германия). Все беременные были постоянными жительницами Забайкальского края.

Критерии включения в обследование: согласие пациенток на обследование; срок гестации 22 - 36 недель; диагноз угрожающего родового прерывания беременности, подтверждённый субъективными проявлениями (боли различного характера внизу живота и в пояснице) и объективными данными (маточными сокращениями при кардиотокографии, локальными сокращениями при УЗИ); диагноз хронической плацентарной недостаточности (ХПН), подтверждённый эхографическими и доплерометрическими признаками с оценкой степени компенсации ФПК во время беременности по классификации А.Н. Стрижакова и др., 2003 [6].

Диагностическими признаками ХПН были: при компенсированной форме: синдром задержки роста плода (СЗРП) 1 степени без нарушения или с изолированным нарушением маточно-плацентарного или плодово- плацентарного кровотока и начальными признаками гипоксии плода по данным КТГ; при субкомпенсированной форме: СЗРП 1-2 степени, сочетанные гемодинамические нарушения 2 степени и начальные признаки гипоксии плода по данным КТГ.

Верификацию диагноза проводили по бальной шкале оценки степени тяжести ХПН и состояния ФПК, предложенной И.С. Сидоровой [5].

Значения исследуемых показателей подвергались статистической обработке и корреляционному анализу методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы "BIOSTAT" и программы статистического анализа Microsoft Excel, версия XP.

При сравнении изученных показателей использовались методы непараметрической статистики, в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах по критерию Колмогорова-Смирнова. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для срав-

нения исследуемых выборок по качественным показателям использовали методы χ^2 Пирсона для малых частот.

Анализ связи двух признаков проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин с физиологической беременностью составил $22,8 \pm 0,8$ года; у пациенток с беременностью, осложненной угрозой преждевременных родов и ФПН в основной группе - $24,4 \pm 0,7$ года.

Профессиональный состав в группах был практически идентичен: основную часть составили служащие - 40,0 и 46,6%, рабочие - 36,6 и 33,3%; домохозяйки - 12,2 и 11,1%; военнослужащие - 7,5 и 6,2%; студенты - 3,0 и 3,3%.

При угрожающих преждевременных родах у пациенток основной группы частота курильщиц зарегистрирована у 11,1% против 3,9% курильщиц у беременных с неосложнённой беременностью ($p < 0,05$).

При анализе данных специального анамнеза менструальной функции в обследуемых группах выявлено позднее наступление менархе у беременных в основной группе по отношению к контрольной.

В группе с неосложнённой беременностью средние сроки наступления менархе составили $12,6 \pm 0,5$; в основной - $14,3 \pm 1,2$ лет ($p < 0,05$).

При сопоставлении репродуктивной функции выявлено, что в основной группе преобладали повторнобеременные пациентки - 71,1%. Среди повторнобеременных женщин большую часть составили первородящие (61,1%). Первую беременность имели 28,8% женщин в основной группе против 68,6% в контрольной ($p < 0,05$).

Преждевременные роды до наступления данной беременности у женщин с угрозой досрочного прерывания беременности составили в основной группе 13,3%.

Анализ паритета показал высокую частоту беременностей, закончившихся одним самопроизвольным абортom в основной группе (35,5%) против 11,7% в контрольной ($p < 0,05$).

Число аборт до двух составило в основной группе 13,3%, в отличие от контрольной - 5,8% ($p < 0,05$). Известно, что прерывание беременности на ранних сроках приводит к развитию хронических очагов инфекции и персистенции их в эндометрии, нарушению функции яичников, повторному прерыванию и гормональным сдвигам, что в свою очередь служит факторами развития вторичной хронической плацентарной недостаточности [7].

Анализ экстрагенитальной патологии у беременных с угрозой дородового прерывания и плацентарной недостаточностью показал высокий удельный вес вирусных инфекций (82,2%), тонзиллита (31,1%), анемии (34,4%), вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу (30,0%), патологии почек и мочевыделительной системы (37,7%).

По данным В.М. Сидельниковой и Г.Т. Сухих [4] инфекция - один из ведущих факторов в прерывании беременности и формировании фетоплацентарной недостаточности. Активация инфекции вызывает иммунодефицитное состояние, усугубляет транзиторный иммунодефицит, связанный с беременностью, способствует развитию хронической ФПН.

При изучении количественных показателей прогестерона по триместрам в обследуемых группах беременных нами получены результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация прогестерона (нмоль/л) в периферической крови обследуемых женщин (Ме [25-й; 75-й])

Группы	II триместр	III триместр
Контрольная группа (здоровые беременные) (n=51)	36,30 (31,55; 41,05)	77,95 (73,40; 82,95) $p_1 < 0,001$
Основная группа (n=90)	26,70 (21,63; 31,38) $p < 0,05$	51,30 (45,88; 55,50) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению с показателями здоровых беременных, p_1 - уровень значимости достоверных различий между показателями II и III триместров.

Среднее содержание P_g в III триместре физиологически протекающей беременности в контрольной группе увеличилось в 2,1 раза от исходных показателей, выявленных нами во II триместре ($p_1 < 0,001$).

При угрожающих преждевременных родах и хронической плацентарной недостаточности концентрация P_g во II триместре была достоверно ниже: в основной - на 27,5% (26,70 [21,63; 31,38]) нмоль/л по сравнению с группой здоровых беременных ($p < 0,001$).

По мере прогрессирования осложнённой беременности концентрация P_g в III триместре составила в основной группе 51,30 [45,88; 55,50] нмоль/л, что в 1,9 раза превышает значения, полученные во II триместре ($p < 0,001$).

Вместе с тем, уровень P_g в III триместре на фоне угрожающих преждевременных родов и ХПН, по нашим данным, был в 1,5 раза ниже чем его уровень в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таким образом, при физиологическом течении беременности нами выявлено прогрессирующее увеличение уровня P_g в динамике гестации, обеспечивающее сохранение и вынашивание беременности.

При хронической плацентарной недостаточности и угрожающих преждевременных родах отмечается снижение содержания P_g в динамике во II и III триместрах по сравнению с группой здоровых беременных.

Изучение концентрации E₃, (таблица 2) при физиологической беременности показало прогрессирующее увеличение его в динамике.

При угрожающем прерывании беременности и хронической плацентарной недостаточности нами выявлено достоверное уменьшение уровня E₃ в динамике с 22 до 36 нед. по сравнению с контрольной группой пациенток ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Так, содержание E₃ во II триместре в основной группе уменьшилось и составило 17,20 [12,78; 21,33] нмоль/л, что на 32,5% ниже, чем в контрольной группе женщин ($p < 0,05$).

Таблица 2
Содержание эстриола (нмоль/л)
в периферической крови женщин
(Ме [25-й; 75-й])

Группы	II триместр	III триместр
Контрольная группа (здоровые беременные) (n=51)	25,25 [20,43; 30,38]	52,9 [48,33; 57,43]
Основная группа (n=90)	17,20 [12,78; 21,33] p<0,05	35,05 [29,98; 39,13] p<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению с показателями здоровых беременных.

Вместе с тем, концентрация Е₃ у пациенток в III триместре, по нашим данным, была ниже - в основной (35,05 [29,98; 39,13] нмоль/л) по отношению к контрольной группе женщин (p<0,001).

Таким образом, нами выявлено увеличение уровня Е₃ при физиологическом течении беременности в сроки 22 - 35 недель гестации, обеспечивающее оптимальное состояние плода и ФПК.

Содержание Е₃ при угрожающих преждевременных родах и хронической плацентарной недостаточности во II и III триместрах было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых беременных.

При изучении концентрации плацентарного лактогена (ПЛ) на сроках 22 - 36 недель физиологически протекающей беременности (таблица 3) нами выявлено возрастание его уровня с 5,75 [4,03; 7,43] до 8,80 [7,20; 10,68] мг/л.

Продукция ПЛ во II триместре при осложнённой беременности была достоверно ниже: в основной группе на 25,3% (p<0,05) по сравнению с группой здоровых беременных.

Однако, уровень ПЛ в III триместре на фоне угрожающих преждевременных родов и ХПН по сравнению с группой контроля, по нашим данным, снизился и составил 6,10 [3,83; 8,48] мг/л напротив 8,80 [7,20; 10,68] мг/л в контрольной группе беременных (p<0,05).

Проведенные исследования динамики плацентарного лактогена показали, что при неосложнённой беременности происходит достоверное повышение содержания его в крови по мере её прогрессирования.

Таблица 3
Уровень плацентарного лактогена (мг/л)
в периферической крови обследуемых
женщин (Ме [25-й; 75-й])

Группы	II триместр	III триместр
Контрольная группа (здоровые беременные) (n=51)	5,75 [4,03; 7,43]	8,80 [7,20; 10,68]
Основная группа (n=90)	4,25 [2,43; 6,03] p<0,05	6,10 [3,83; 8,48] p<0,05

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению с показателями здоровых беременных.

При ХПН и угрожающих преждевременных родах уровень ПЛ с 22 до 27 недель гестации достоверно снизился по сравнению со здоровыми беременными.

В сыворотке крови здоровых женщин в динамике беременности (таблица 4) концентрация ХГ в увеличилась до 26825 [20337; 31462] м МЕ/мл (p<0,05).

Таблица 4
Уровень хорионического гонадотропина
(м МЕ/мл) в периферической крови
обследуемых женщин (Ме [25-й; 75-й])

Группы	II триместр	III триместр
Контрольная группа (здоровые беременные) (n=51)	21425 [15400; 27300]	26825 [20337; 31462]
Основная группа (n=90)	16065 [12435; 19462] p<0,05	17800 [14587; 20975] p<0,05

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению с показателями здоровых беременных.

При угрожающем прерывании беременности и хронической плацентарной недостаточности нами выявлено достоверное уменьшение уровня ХГ в динамике с 22 до 35 нед. по сравнению с контрольной группой пациенток (p<0,05).

Содержание ХГ во II триместре было снижено в основной группе пациенток на 25,1% по сравнению с группой здоровых беременных (p<0,05).

В III триместре уровень ХГ при осложнённой беременности, по нашим данным,

составил 17800 [14587; 20975] м МЕ/мл, ($p < 0,05$), что в 1,5 раза ниже значений контрольной группы.

Выводы

Проведённые нами исследования показали, что при физиологически протекающей беременности содержание стероидных гормонов ФПК: P_g и E₃ увеличивалось по мере развития гестации, что способствовало её пролонгированию, а также росту и развитию плода.

Активность ПЛ и ХГ в динамике неосложнённой беременности возросла, обеспечивая энергетические потребности плода и состояние инертности матки.

Анализ содержания гормонов ФПК в сыворотке крови пациенток с угрожающим родовым прерыванием беременности и плацентарной недостаточностью показал более низкие значения P_g, E₃, ПЛ и ХГ в 22 - 36 недель беременности, чем аналогичные показатели у здоровых беременных, что особенно проявлялось в III триместре гестации.

Динамика содержания стероидных и пептидных гормонов при угрожающих преждевременных родах и сопряженной с ними хронической плацентарной недостаточности свидетельствует о снижении гормонопродуцирующей функции ФПК у этих групп беременных.

Можно предположить, что изменения гормональных параметров в системе мать - плацента - плод способствуют доминированию факторов, активирующих сократительную деятельность миометрия.

Таким образом, у пациенток с угрожающими преждевременными родами и хронической плацентарной недостаточностью нами выявлено снижение продукции стероидных - P_g, E₃ и пептидных гормонов - ХГ, ПЛ в периферической крови по мере прогрессирования беременности.

Изменения показателей гормонального статуса, полученные нами у пациенток с ХПН и угрожающими преждевременными родами во II и III триместре гестации подтверждают возможность применения этих показателей в качестве ранних гормональных методов диагностики ХПН и угрожающих преждевременных родов.

В качестве ранних критериев диагностики на доклиническом этапе ХПН и угрожающих преждевременных родов мы предлагаем использовать показатели уровней P_g, E₃ и ПЛ в периферической крови беременных.

Определение уровня плацентарных и плодовых гормонов не является достаточным для постановки диагноза плацентарной недостаточности, но позволяет формировать группу риска по её развитию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пустотина О. А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности - обоснование применения препаратов прогестерона / О. А. Пустотина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 2. - С. 51-53.
2. Радзинский В.Е. Прогнозы лечения невынашивания беременности в первом триместре прогестагенами / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, А.В. Миронов // Гинекология. - 2006. - Т. 8, №4. - С. 35-37.
3. Сидельникова В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. - М.: Гэотар-Медиа, 2006. - 447 с.
4. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. - М.: МИА, 2010. - 534 с.
5. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. - М.: Знание - М., 2000. - 127 с.
6. Стрижаков А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - №5 - С. 63- 73.
7. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филиппов. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 159 с.
8. Фетоплацентарная недостаточность / Т.Е. Белокриницкая [и др.]. - Чита, 2009. - 191 с.
9. O'Dowd R. Uteroplacental insufficiency alters the mammary gland response to lactogenic hormones in vitro / R. O'Dowd, M.E. Wlodek, K.R. Nicholas // Reprod. Fertil. Dev. - 2008. - Vol.20, № 4. - P.460-465.