УДК 618.46.618.36.616–135.2

ЗМІНИ ГОРМОНОПРОДУКУЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ПРОМИСЛОВИХ ЧИННИКІВ

А.В. Бойчук, І.М. Нікітіна*
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;
**Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

Покращання ефективності комплексної терапії плацентарної дисфункції на основі глибокого вивчення гормонопродукуючої функції ФПК у вагітних з хронічною інтоксикацією солями важких металів.

ВСТУП

Найчастішою причиною порушень стану плода під час вагітності є фетоплацентарна недостатність, яка призводить до внутрішньоутробної гіпоксії плода, затримки його росту та розвитку, інтранатальних ускладнень. Вплив факторів хімічного виробництва збільшує ризик плацентарної дисфункції, що пояснюється цитогенетичною активністю деяких шкідливих речовин [2,3,5]. Численні морфологічні, ендокринні та метаболічні зміни у фетоплацентарному комплексі призводять до зниження адаптаційних резервів плода [5,7,12].

Гормональна регуляція гестаційного процесу, тобто регуляція росту і розвитку плода, специфічних змін, що виникають у матці, здійснюється завдяки ендокринній функції системи «мати–плацента–плід». Будучи посередником у створенні гормонального комплексу, плацента відіграє роль залози внутрішньої секреції і синтезує гормони, використовуючи материнські і плодові посередники [10,11]. Разом із плодом вона формує єдину ендокринну систему. У процесі органогенезу гормональна активність зростає, плацента секретує велику кількість гормонів протягом всієї вагітності. У ранні терміни вагітності розвиток плацентарної недостатності в основному залежить від зниження гормональної активності жовтого тіла, що супроводжується низьким рівнем прогестерону та хоріонічного гонадотропіну. Пізніше, у II та III триместрах вагітності, виникають морфологічні порушення в плаценті – поява некрозів, петрифікатів, гіпоплазія плаценти. У подальшому розвивається затримка розвитку плода, у ряді випадків недостатність плаценти призводить до антенатальної загибелі плода чи створює умови для інтранатальної смерті різко ослабленого плода. Ранньою доклінічною ознакою недостатності плаценти є зниження синтезу всіх гормонів фетоплацентарної системи (естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену). Тому оптимальною умовою для раннього виявлення фетоплацентарної недостатності є динамічне визначення гормонів з ранніх термінів вагітності і до народження дитини [10]. Естрогени впливають на обмінні процеси і ріст матки, сприяють росту плода. На основі визначення концентрації рівня кортизолу, прогестерону та естріолу в крові матері можна оцінити стан плода [4].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Спостерігали 110 вагітних. І групу (контрольну) склали 30 здорових вагітних, що не мали контакту з хімічним виробництвом. Решта обстежуваних – робітниці заводу ВАТ «Сумихімпром», специфіка трудової діяльності яких передбачала контакт з фосфоритами, – залежно від отриманого лікування були поділені на дві групи. Групу II склали вагітні (40), які спостерігалися у жіночій консультації за загальноприйнятим алгоритмом, лікування їх проводилося згідно із Наказом МОЗ України №620 від 29.12.2003 р. До групи III увійшли вагітні, яким поряд з традиційним лікуванням проводилися комплексні профілактичні заходи за

розробленою нами схемою. Середній вік вагітних II та III груп становив 26±1,1, а контрольної – 25,7±0,8 року (p>0,05). Більшість вагітних були у віці від 18 до 32 років, вони становили 83% серед робітниць основної групи і 85% обстежених контрольної групи. У цілому віковий та соціальний склад обстежених жінок був однорідним, що виключало будь–які впливи віку на репродуктивну функцію. Проведено вивчення анамнезу, комплексне клініко–лабораторне та функціональне обстеження усіх вагітних. Дослідження проводили до та після лікування. Препаратом вибору метаболічної терапії став вітчизняний препарат артишоку екстракт – здоров'я (назва заводу–виробника, м. Харків). Являє собою суміш ізомерних флавоноїдних сполук, які мають гепатотропну дію. Справляє гепатопротекторну і антитоксичну дію, використовується при хронічній інтоксикації гепатотоксичними речовинами, у тому числі і солями важких металів. Вагітність не є протипоказанням до його застосування. Відомі патогенетичні механізми дії препарату: мембраностабілізувальна – мембранний ефект полягає у гальмуванні абсорбції токсинів поверхнею гепатоцитів, а також у фізико–хімічній стабілізації клітинної мембрани. Антиоксидантний ефект обумовлений вільним перетворенням радикалів у печінці в менш токсичні форми, що покращує детоксикаційну функцію печінки. Артишоку екстракт відновлює білково–синтетичну функцію печінки, стимулює біосинтез структурних і функціональних білків та фосфоліпідів, нормалізує внутрішньоклітинний обмін холестерину та ліпідів, активує дихальні ферменти за рахунок флавоноїдів, прискорює регенерацію клітин печінки, зменшує токсико–метаболічні порушення у системі «мати–плацента–плід», зменшує тканинну гіпоксію, зменшує внутрішньоутробну гіпоксію та гіпотрофію плода за рахунок оновлення мікроциркуляторних та обмінних процесів. Призначення цього препарату мало на меті більш повне виведення токсичних речовин та їх метаболітів з організму вагітних. Оптимальним визнаний режим дозування по 2 капсули (0,2 г) 3 рази на день за 30 хвилин до їди впродовж трьох тижнів двома курсами відповідно термінів вагітності: 8–10 та 14–16 тижнів.

Стан фетоплацентарного комплексу оцінювали шляхом вивчення вмісту гормонів імуноферментним методом з використанням стандартних тест–наборів реагентів «Стероїд ІФА–кортизол–01», «Стероїд ІФА–прогестерон–01», «Стероїд ІФА–естріол» (Росія). Як показники гормонопродукуючої функції фетоплацентарного комплексу було вивчено рівень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, прогестерону, естріолу й кортизолу в сироватці крові вагітних у 8–10, 14–18 та 32–36 тижнів.

З метою оцінки стану плода, його серцевої діяльності проводилося дослідження за допомогою фетального монітора Baby–Doppex–4000 (Німеччина) шляхом непрямої КТГ за стандартними методиками. Сонографічну біометрію плода та допплерометрію кровоносних судин матері та плода проводили за допомогою ультразвукового діагностичного сканера «Aloka» 1700 (Японія) [6,8] .

Статистичну обробку отриманого у ході дослідження цифрового матеріалу проводили методами варіаційної статистики з визначенням достовірності різниці отриманих результатів методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ

У процесі розвитку вагітності у робітниць хімічного підприємства, порівняно з контрольною групою, було виявлено порушення гормонопродукуючої функції ФПК. Уже в ранньому фетальному періоді відмічалася значна різниця концентрацій естріолу у вагітних II, III та контрольної груп. Установлено, що рівень секреції естріолу у робітниць хімпрому був нижче контрольних цифр і у II триместрі вагітності. Естріол є регулятором маткового і плодово–плацентарного кровотоку, сприяє накопиченню в матці біологічно активних речовин і енергетичних субстратів. Тому порушення продукції естріолу у ФПК спричиняє зміну перелічених функцій і клінічно проявляється затримкою росту плода. Місцем продукції естрогенів також вважається синцитіотрофобласт, їх вироблення прямо залежить від стану матково-плацентарного

кровотоку. Порівняльна характеристика вмісту Е3 у сироватці крові вагітних показала, що найбільший дисбаланс рівня естріолу у крові вагітних спостерігався у ранньому фетальному періоді на етапі формування плаценти: у терміні 8–10 тижнів у II та III групах виявлено його зниження: II група – 15,23±0,27 нмоль/л; III – 15,18±0,4 нмоль/л; контрольна – 18,22±0,43 нмоль/л ($p<0,05$). Оскільки Е3 є регулятором матково–плацентарного кровообігу і його синтез здійснюється за активної участі плода, встановлена висока інформативність визначення вмісту естріолу в діагностиці таких патологічних станів плода, як гіпоксія та внутрішньоутробна гіпотрофія, зниження його рівня може позначитися на стані плода, зокрема на формуванні його нервової та ендокринної систем. При повторному дослідженні в термінах 14–18 тижнів: контрольна – 37±0,6 нмоль/л; II – 18,0±0,5 нмоль/л; III – 28,0±0,4 нмоль/л ($p<0,05$).

Аналогічно відмічено зниження рівня прогестерону в крові у процесі розвитку вагітності порівняно з контрольними показниками. Від недостачі даного гормону страждає синтез білка у плода, який згодом може спричинити затримку його розвитку. При дослідженні рівня прогестерону у крові вагітних також було виявлено його зниження в II групі порівняно з контрольною: у 8–10 тижнів контрольна група – 112,08±3,59 нмоль/л; II група – 89,35±2,36 нмоль/л; III група – 87±3,68 нмоль/л; у 14–16 тижнів контрольна група – 141,35±3,59 нмоль/л; II група – 129,91±2,56 нмоль/л; III група – 137,28±1,6 нмоль/л, найнижчий показник рівня прогестерону у всіх термінах вагітності відмічено в II групі.

При аналізі гормональної функції плаценти дослідження вмісту в сироватці крові хоріонічного гонадотропіну (ХГ) показало, що його середнє значення в терміні гестації 8–10 тижнів у вагітних II та III груп було нижчим, ніж у вагітних контрольної групи: так, у контрольній групі цей показник становив 98,41±12,64 мМЕ/л; у II – 48,54±1,65 мМЕ/л та III групах – 47,48±2,45 мМЕ/л. Зниження концентрації хоріонічного гонадотропіну в сироватці крові в I триместрі свідчить про порушення функції трофобласту і є маркером загрози переривання вагітності, а в подальшому затримки росту плода. У терміні 14–18 тижнів даний показник має тенденцію до збільшення у всіх групах, проте у вагітних II і III груп він був відповідно у 2,4 та 1,4 раза нижчим, ніж у контрольній групі: I група – 107,26±12,96 мМЕ/л; II група – 43,46±6,69 мМЕ/л; III група – 73,43±6,69 мМЕ/л, проте вже стає помітною різниця показників між II і III групами, вагітним яких проводився курс профілактичного лікування артишоку екстрактом за розробленою схемою.

При вивченні рівня плацентарного лактогену (ПЛ) відмічалась подібна тенденція. Плацентарний лактоген синтезується синцитіотрофобластом в ранні терміни вагітності, при цьому його вміст у крові вагітної при фізіологічному перебігу вагітності зростає. При загрозливому викидні зниження концентрації ПЛ є найбільш раннім діагностичним показником несприятливого завершення вагітності, у випадку внутрішньоутробної загибелі плода концентрація ПЛ знижується значно раніше, ніж реєструється припинення серцебиття плода. Діагностичне дослідження ПЛ дозволяє контролювати функцію плаценти впродовж всієї вагітності і діагностувати плацентарну недостатність, що є одним з вирішальних факторів для зміни плану ведення вагітності та вибору способу розродження. Наявність єдиного джерела синтезу плацентарного лактогену дозволяє використати даний показник для діагностики функціонального стану плаценти і плода. При плацентарній недостатності рівень ПЛ у сироватці крові знижується на 50%, а при гіпоксії плода – майже у три рази. Виявлено достовірне зниження показників рівня плацентарного лактогену у вагітних II і III груп порівняно з контрольною групою: у 8–10 тиж. в контрольній групі –7,37±0,44 нмоль/л; у II – 5,74±0,35 нмоль/л; у III – 5,69±0,38 нмоль/л; у 14–16 тиж. в контрольній групі – 7,22±0,58 нмоль/л; у II – 4,74±0,35 нмоль/л; у III – 6,66±0,44 нмоль/л ($p<0,05$).

При визначенні рівня кортизолу виявлено, що у контрольній групі його рівень становив у середньому 520±6,0 нмоль/л. Найнижчим цей показник був у II групі –

379±7,3 нмоль/л; у III групі – 412±9,7 нмоль/л у терміні 14–18 тижнів. Внаслідок активації компенсаторних механізмів ФПК відбувається динамічне зростання рівня кортизолу в основній групі до кінця вагітності, але все-таки відмічається помітна різниця показників в основній і контрольній групах.

Динаміка показників гормональної активності ФПК досліджуваних груп в терміні 8–10 та 14–18 тижнів вагітності наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень гормонів у крові	Термін гестації (тижнів)	I (контроль)	II група	III група
Естріол, нмоль/л	8 – 10	18,22±0,43	15,23±0,27	15,18±0,4
	14 – 16	37±0,6	18,0±0,5	28,0±0,4
Прогестерон, нмоль/л	8 – 10	112,08±3,59	89,35±2,36	87±3,68
	14 – 16	141,35±3,59	129,91±2,56	137,28±1,6
ХГ, (мМЕ/л)	8 – 10	98,41±12,64	48,54±1,65	47,48±2,45
	14 – 16	107,26±12,96	43,46±6,69	73,43±6,69
Плацентарний лактоген, нмоль/л	8 – 10	7,37±0,44	5,74±0,35	5,69±0,38
	14 – 16	7,22±0,58	4,74±0,35	6,66±0,44
Кортизол, нмоль/л	14 – 16	520±6,0	379±7,3	412±9,7
Примітка. Різниця достовірна *p<0,05 порівняно з контрольною групою, **p<0,05 у порівнянні між II і III групами				

Після проведених курсів лікування показники гормонопродукуючої функції плаценти змінилися, їх значення в терміні 32–36 тижнів вагітності наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень гормонів у крові	Термін гестації (тижнів)	I (контроль)	II група	III група
Естріол, нмоль/л	32 – 36	72,0±0,8	39,5±0,8*	67,8±0,8* **
Прогестерон, нмоль/л	32 – 36	650±9,6	380±9,8*	570±9,6* **
Плацентарний лактоген, нмоль/л	32 – 36	256,51±4,29	221,78±6,57*	253,65±6,57* **
Кортизол, нмоль/л	32 – 36	720±5,7	567±4,8*	650±8,6* **
Примітка. Різниця достовірна *p<0,05 порівняно з контрольною групою, **p<0,05 у порівнянні між II і III групами				

Було відмічено тенденцію до збільшення рівня естріолу і прогестерону. Рівень естріолу у II групі досяг 39,5±0,8 нмоль/л, прогестерону – 380±9,8 нмоль/л; у III групі рівень естріолу – 67,8±0,8 нмоль/л, прогестерону – 570±9,6 нмоль/л.

Незважаючи на комплекс лікувально–профілактичних заходів, рівень гормонів в основній групі не досягав показників контрольної групи, що свідчить про наявність морфологічних змін у синцитіотрофобласті, які виникли під впливом шкідливих чинників і зумовили розвиток ФПН.

У дітей, народжених від матерів основної групи, відмічалося зниження росто–вагового коефіцієнта порівняно з контрольною групою. При порівнянні показників УЗ–біометрії плода у вагітних основної групи простежується закономірність: нерівномірний приріст кожного з показників біометрії, найбільш виражена затримка розвитку всіх показників у I половині вагітності. Це дозволило зробити висновок,що термін гестації 14–28 тижнів – найбільш критичний для плода і надалі наростає фаза компенсаторних можливостей. Частота ознак ФПН за УЗД превалювала в основній групі порівняно з контролем у II групі –15 (39,0%), у III групі – 13 (32,7%) випадків, а у контрольній – 6 (20,5%) випадків. Затримку розвитку плода було відзначено в 9 (22,5%) жінок II групи, в той час як у III групі було 3 (7,5%) випадки, а в контрольній групі мав місце єдиний випадок (3,3%). Порушеня матково–плацентарного кровотоку

у II групі зареєстровано в 2,5 раза частіше, ніж у контрольній групі, та в 1,5 раза, порівняно з III групою ($p<0,05$), що отримувала запропонований комплекс лікування.

ВИСНОВКИ

1 Аналіз гормонального профілю у вагітних, зайнятих у переробці фосфоритів, виявив неповноцінне функціонування ФПК на ранніх термінах вагітності (зокрема зниження концентрації естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну), що розцінюється як дисфункція плаценти, яка виникає внаслідок несприятливого впливу шкідливих факторів хімічного виробництва на організм вагітної жінки.

2 Отримані дані дозволяють стверджувати, що рівень гормонопродукуючої функції плаценти може служити діагностичним критерієм для об'єктивної оцінки стану вагітної і плода, а також прогнозувати розвиток можливих ускладнень під час вагітності, у пологах та при перинатальних ускладненнях під впливом шкідливих виробничих факторів на організм жінки.

3 Порівняльна характеристика показників гормонального профілю з даними УЗ–фетометрії, плацентометрії дозволяє стверджувати, що шкідливі фактори хімічної промисловості негативно впливають на організм жінок–робітниць, викликають під час вагітності порушення транспортної, гормонопродукуючої та метаболічної функції плаценти, що супроводжується гіпоксією та затримкою внутрішньоутробного росту та розвитку плода.

4 Таким чином, отримані результати проведеного дослідження свідчать про те, що використання запропонованої комплексної терапії у вагітних з ФПН на тлі тривалого впливу шкідливих промислових чинників хімічного виробництва порівняно з лікуванням за загальноприйнятими методами більш позитивно впливає на гормональну функцію синцитіотрофобласта, збільшуючи тим самим продукцію специфічних гормонів плаценти: естріолу та прогестерону, клінічний перебіг вагітності, що проявляється в поліпшенні загального стану пацієнток та плода. Включення в комплекс лікування ФПН у вагітних з хронічною інтоксикацією шкідливими хімічними речовинами препарату "Артишоку екстракт – здоров'я" виявляє позитивний клінічний ефект, більш ефективно нормалізує гормональну активність ФПК, тим самим сприяє зниженню частоти ускладнень вагітності, пологів та раннього неонатального періоду.

SUMMARY

CHANGES OF HORMONAL PRODUCTIONAL FUNCTION OF FETAL PLACENTAL COMPLEX AS A RESULT OF PENETRATION OF DANGEROUS FACTORS

A.V. Boychuk, I.N. Nikitina*
Ternopyl State Medical University;
**Sumy State University*

More effective complex therapy for placental insufficiency in the deep study of hormonal productional functiol of FPC at pregnancy as a result of chronic intoxication of salts of heavy metals is under investigation.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Савельев Г.М., Федоров М.В., Клименко П.А., Сичинова Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991. – 276с.
2. Чепка Ю.Л. Нові етіопатогенетичні аспекти фетоплацентарної недостатності // Укр. мед. часопис. – 2001. – №6. – С. 108–115.
3. Кузьоменська М.Л. Виробнича екосистема на підприємствах хімічної промисловості як фактор ризику виникнення фетоплацентарної недостатності // Матеріали науково–практичної конференції «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 2002. – С. 53.
4. Баграмян Э.Г. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса // Акушерство и гинекология. – 1988. – №7. – С.10–13.
5. Пахаренко Л.В. Патогенетичні аспекти розвитку хронічної плацентарної недостатності й затримки розвитку плода // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, №1.

6. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода: кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль плода. – Минск: Книжный дом, 2004. – 303 с.
7. Дашкевич В.Є., Коломійченко Т.В., Янюта С.М., Двуліт М.П. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 22–25.
8. Паращук Ю.С. Оценка биофизического профиля плода у беременных группы высокого риска / Ю.С. Паращук, И.Н. Меренкова, Р.С. Фатхи., ЭльДахтух // Експериментальна і клінічна медицина. – 2002. – №1. – С. 130–131.
9. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие – СП.б .: Нормед–Издат, 2000. – 32 с.
10. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. – М.: МИА, 1997. – 440с.
11. Серов В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности // РМЖ. – 2002. – №7. – С. 34–37.
12. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1978. – 446 с.

Бойчук А.В., д–р мед. наук, професор;
Нікітіна І.М., асистент каф. акушерства і гінекології

Надійшла до редакції 27 січня 2009 р.