



УДК 618.2/.5-097:[612.017+612.43/.45].067

Д. Є. Барковський

ДОКЛІНІЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Запорізький державний медичний університет

Преєклампсія залишається небезпечним ускладненням вагітності, що становить загрозу здоров'ю та життю матері і дитини [1–5]. Завдяки досягненням медицини ХХ ст., з'ясовані основні ланки патогенезу гестозу 2-ї половини вагітності, на підставі чого розроблено численні методи профілактики та лікування означеної акушерської патології [1; 2]. Разом з цим, частота гестозу 2-ї половини вагітності, зокрема преєклампсії, не має тенденції до зменшення і посідає провідне місце серед причин материнської та перинатальної смертності [1; 2; 5]. Це є підґрунтям для розробки прогностичних маркерів пізнього гестозу [3–10], але разом з цим важко не погодитися з думкою В. М. Запорожана і співавторів (2001) [2], що «диференціальна чутливість діагностичних підходів, що встановлює тяжкість розвитку гестозів, підвищується лише в тому випадку, коли методологія “специфічного маркера патології” поступається місцем методології “внутрішньо- і міжсистемних кореляцій” адаптивних функцій організму». Саме тому науковий пошук потрібно спрямовувати на визначення індивідуальних прогностичних маркерів на основі доклінічної діагностики (у 1-му триместрі вагітності) функціональних змін нейроендокринної системи вагітної.

Мета дослідження: встановити особливості нейроендокринної регуляції гомеостазу жінки у 1-му триместрі вагітності, ускладненої преєклампсією, та визначити прогностичні критерії означеного акушерського ускладнення.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено динамічне спостереження за перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду у 294 першовагітних з ранніх термінів гестації (7–8 тиж). Додатковими критеріями були: згода пацієнтки на консультативне спостереження і обстеження в умовах акушерської клініки; відсутність ознак TORCH-інфекції та екстрагенітальних захворювань у стадії суб/декомпенсації; рандомізація за віком та соціальним станом.

Клінічне обстеження та лікування вагітних відповідало положенням чинних наказів МОЗ України щодо обстеження вагітних в умовах жіночої консультації та акушерського стаціонару, а також алгоритмам й обсягу терапії акушерських ускладнень.

Подальший аналіз стану нейроендокринної системи вагітної дозволив виявити характерні зміни гомеостазу вже у 1-му триместрі, коли ще відсутні клінічні ознаки пізнього гестозу, отже, обґрунтувати їх

значення в прогнозуванні тяжкої форми пізнього гестозу — преєклампсії.

Для досягнення поставленої мети за результатами перебігу вагітності та пологів 294 вагітних нами відібрані жінки, вагітність яких ускладнилася преєклампсією і які сформували клінічні групи, що аналізуються:

— перша група — 32 вагітних із преєклампсією 1-го ступеня;

— друга група — 14 вагітних із преєклампсією 2–3-го ступенів.

Контрольна група — 48 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Вагітним проведено загальноприйняте акушерське клінічне та параклінічне обстеження для функціональної оцінки стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), у тому числі: ультразвукове дослідження (у 1-му триместрі, у 18–19, 23–26 та 33–35 тиж) з доплерографією; кардіотокографія з тестами функціональної діагностики (біомонітор «ВМТ-9141», Німеччина); визначення біофізичного профілю плода.

Імуноферментним методом з використанням фотометра “Digi Scan-400” (Австрія) у сироватці крові вагітних клінічних груп у 1-му (10–14 тиж), 2-му (23–26 тиж) та 3-му триместрах (32–35 тиж) визначено концентрацію нейромедіаторів



Таблиця

**Концентрація гормонів у сироватці крові вагітних
у 1-му триместрі вагітності**

Показники	Фізіологічний перебіг вагітності	ПРЕЕКЛАМПСІЯ 1-го ступеня	ПРЕЕКЛАМПСІЯ 2–3-го ступенів
hPL, мг/л	1,74±0,16	1,02±0,10#	1,42±0,22
hCG, мМЕ/мл	507,0±13,8	655,4±9,0**	538,5±18,6
AFP, нг/мл	21,8±1,8	13,3±2,1#	13,2±0,5**
Інсулін, мкМЕ/мл	45,34±2,81	63,42±3,09**	37,27±7,83
Кортизол, нг/мл	246,4±6,3	254,1±15,1	226,8±11,0
АКТН, пг/мл	6,51±0,15	5,42±0,20**	7,31±0,47
β-Ендорфін, нг/мл	0,14±0,02	0,15±0,02	0,18±0,02
Інсулін/кортизол	1,91±0,13	2,80±0,25#	1,57±0,26

Примітка. * — $P < 0,05$; # — $P < 0,01$; ** — $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

і гормонів: адренокортикотропного гормону (АКТН, “DSL”, США), β-ендорфіну (“Peninsula Laboratories, Inc.”, США), кортизолу (“DRG”, США), інсуліну (“ORG”, США), плацентарного лактогену (hPL, “DRG”, США), хоріонічного гонадотропіну (hCG, “Eucardio”, США), α-фетопротеїну (AFP, “Eucardio”, США).

Статистичний аналіз виконано за допомогою програми “Statistica 6.0” (StatSoft, Inc. 2001) з використанням дисперсійного аналізу, визначенням t-критерію, величини відносного ризику (RR) та різниці ризиків (FFD).

Результати дослідження та їх обговорення

Термін діагностики преєклампсії 1-го ступеня становив (29,50±1,05) тиж, преєклампсії 2-го ступеня — (30,6±1,6) тиж. Тривалість перебігу преєклампсії у першій групі становила (10,40±1,03) тиж, а у другій — (6,70±1,32) тиж ($P < 0,05$), що пояснюється тяжкістю преєклампсії та необхідністю дострокового проведення пологів.

Аналіз гормональної функції ФПК у жінок з преєклампсією 1-го ступеня визначив порушення його ендокринної функції у 1-му триместрі у ви-

гляді зниженого рівня hPL і AFP при підвищеній концентрації hCG (таблиця). У вагітних з преєклампсією 1-го ступеня розвивається первинна плацентарна недостатність, яка супроводжується дисбалансом ендокринної функції ФПК протягом усього періоду гестації. Слід зазначити, що протягом 1-го триместру у вагітних з преєклампсією 1-го ступеня спостерігається підвищений рівень hCG, що збігається із спостереженнями інших дослідників та їхньою думкою щодо прогностичної значущості підвищеного рівня hCG для ризику виникнення преєклампсії [3–6; 10].

У 1-му триместрі вагітності у жінок з преєклампсією 1-го ступеня виявлено зниження продукції АКТН гіпофізом при одночасному підвищенні рівня інсуліну та величини співвідношення «інсулін/кортизол» (див. таблицю). Таким чином, у жінок з преєклампсією 1-го ступеня нейроендокринна регуляція гомеостазу набуває розладів з 1-го триместру вагітності у вигляді первинної плацентарної недостатності, пригнічення стрес-реалізуючої функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, розвитку інсуліно-резистентності, що в цілому свідчить про дизадаптацію організму жінки до вагітності.

У вагітних з преєклампсією 2-го ступеня у 1-му триместрі виявлено зниження рівня AFP, що також свідчить про формування первинної плацентарної недостатності. Концентрація інших показників нейроендокринної регуляції гомеостазу не відрізнялася від контрольної групи (див. таблицю).

Визначено прогностичне значення концентрації гормонів ФПК і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, а також рівня інсуліну у ризику розвитку преєклампсії.

Залежно від зміни концентрації АКТН виявлено різний ризик розвитку преєклампсії 1-го ступеня. Концентрація

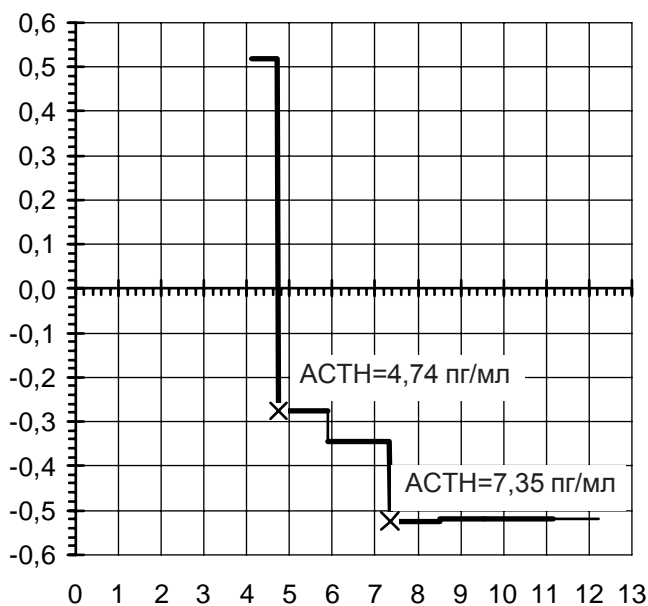


Рис. 1. Залежність ступеня ризику (FFD, вісь Y) розвитку преєклампсії 1-го ступеня від концентрації АКТН у сироватці крові вагітних у 1-му триместрі

АСТН у 1-му триместрі гестації менш ніж 4,74 пг/мл — ризик розвитку даного ускладнення вагітності становить 50,0 %, тимчасом як при рівні АСТН понад 7,35 пг/мл відмічено зниження ступеня ризику на 50,0 % порівняно з концентрацією АСТН менш ніж 4,74 пг/мл (рис. 1). Таким чином, прогностично сприятливою ознакою є концентрація АСТН у сироватці крові вагітної у 1-му триместрі вище 7,35 пг/мл, що свідчить про адекватну реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи на вагітність, що розвивається: з одного боку, як головної стрес-адаптувальної системи; з другого — як системи гормонального контролю механізмів імуносупресії при фізіологічній вагітності.

Дані літератури про прогностичну значущість рівня hCG у визначенні ризику розвитку прееклампсії [3–6; 10] підтверджено і нашими даними. Більше того, нами запропоновано прогнозування прееклампсії вже з 1-го триместру вагітності. Встановлено, що залежність ступеня ризику розвитку прееклампсії 1-го ступеня від концентрації hCG може бути визначена математичним рівнянням (рис. 2) і має кореляційний тип зв'язку (сила кореляції $R^2=0,9038$, $P<0,05$). Починаючи з концентрації hCG 250,0 мМО/мл і більше, спостерігається поступове підвищення ризику виникнення прееклампсії 1-го ступеня, що досягає максимальної величини при рівні hCG більш 550,0 мМО/мл (див. рис. 2).

Роль AFP у формуванні імунологічної толерантності, патогенезі акушерських ускладнень, спадкової та природженої патології продовжують аналізувати дослідники різних країн [7–9; 10]. Нами вивчено можливість прогнозування ризику виникнення прееклампсії 2–3-го ступенів залежно від концентрації AFP у 1-му триместрі гестації. Особливістю даного аналізу є вивчення змін

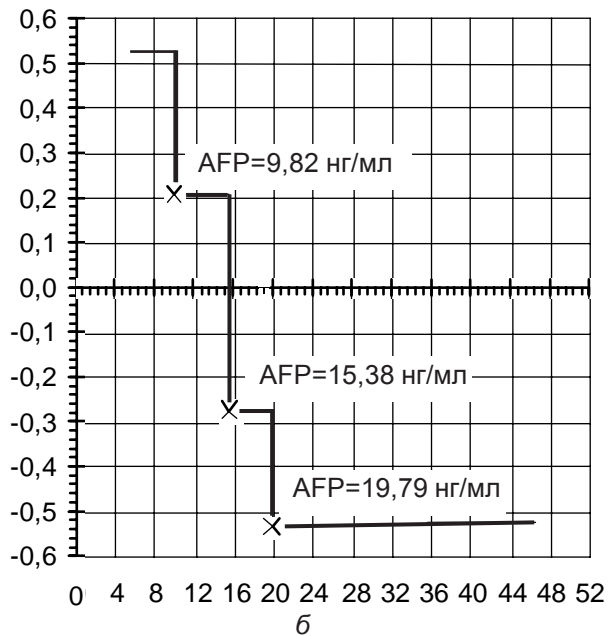
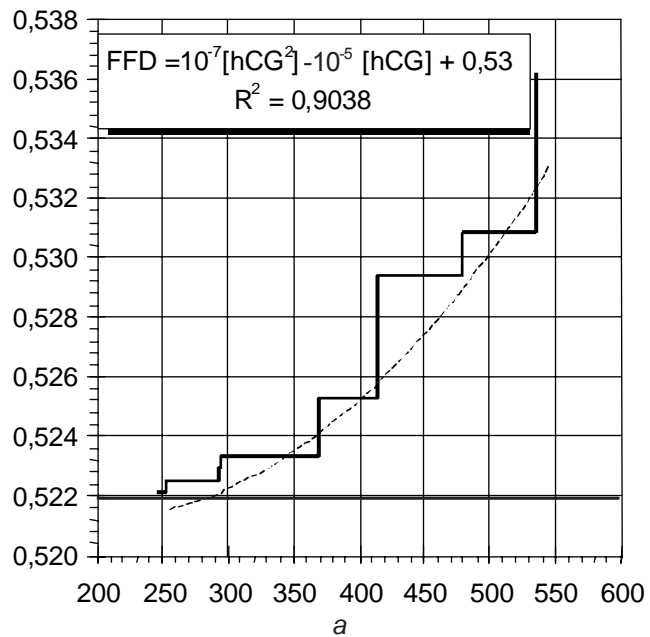


Рис. 2. Залежність ступеня ризику (FFD, вісь Y) розвитку прееклампсії 1-го ступеня від концентрації hCG (а) і прееклампсії 2–3-го ступенів від концентрації AFP (б) у сироватці крові вагітних у 1-му триместрі

концентрації AFP у ранні терміни гестації: у період органогенезу (в тому числі печінки плода), плацентації і плацентогенезу. Констатовано три порогові величини концентрації AFP: 9,82; 15,38; 19,79 нг/мл. При концентрації AFP у сироватці крові вагітної у 1-му триместрі менше 9,82 нг/мл ризик прееклампсії 2–3-го ступенів підвищується у 2,5 рази і є максимальним (див. рис. 2). Збільшення вмісту AFP до 15,38 нг/мл знижує ризик прееклампсії 2–3-го ступенів на

30,0 %, а при рівні AFP більш ніж 19,79 нг/мл спостерігається зниження ризику прееклампсії 2–3-го ступенів вдвічі. Таким чином, концентрація AFP у 1-му триместрі гестації понад 19,79 нг/мл асоційована з мінімальним ризиком розвитку прееклампсії 2–3-го ступенів і є прогностично значущою пороговою величиною. Наведений аналіз підтверджує протективний вплив AFP, що критично залежить від рівня його концентрації, на механізми імунологічної толерантності і ре-



активності щодо антигенів на половину алогенного плода.

Висновки

1. У жінок з преєклампсією 1-го ступеня нейроендокринна регуляція гомеостазу набуває розладів з 1-го триместру вагітності у вигляді первинної плацентарної недостатності, пригнічення стрес-реалізуючої функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, розвитку інсуліно-резистентності, що свідчить про дизадаптацію організму жінки до вагітності.

2. У 1-му триместрі стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з преєклампсією, незалежно від ступеня її тяжкості, характеризується дисбалансом продукції гормонів, що свідчить про розвиток первинної плацентарної недостатності.

3. Прогностично сприятливою є концентрація АСТН у сироватці крові вагітної у 1-му триместрі вище 7,35 пг/мл, за наявності якої ризик розвитку преєклампсії 1-го ступеня мінімальний.

4. При концентрації hCG 250,0 мМО/мл та більше підвищується ризик виникнення

преєклампсії 1-го ступеня; при рівні hCG понад 550,0 мМО/мл ризик виникнення преєклампсії 1-го ступеня максимальний.

5. При концентрації АФР у сироватці крові вагітної у 1-му триместрі понад 19,79 нг/мл ризик розвитку преєклампсії 2–3-го ступенів мінімальний.

У перспективі необхідно вивчити й узагальнити вплив генетичних і нейроімуноендокринних чинників на розвиток преєклампсії, розробити алгоритм її прогнозування на основі методів математичного моделювання та доказової медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищенко В. И. Современные методы диагностики и лечения поздних токсикозов беременных. — М.: Медицина, 1997. — 254 с.

2. Запорожан В. М., Кожаків В. Л. Методологічні підходи до оцінки тяжкості гестозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 6. — С. 101-106.

3. The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent pre-eclampsia / R. O. Bahado-Singh, A. U. Oz, J. M. Kingston et al. // Prenat. Diagn. — 2002. — Vol. 22. — P. 478-481.

4. Barros J. S., Baptista M. G., Bairos V. A. Human chorionic gonadotropin in human placentas from

normal and preeclamptic pregnancies // Arch. Gynecol. Obstet. — 2002. — Vol. 266. — P. 67-71.

5. Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe preeclampsia / L. C. Lee, B. C. Sheu, W. Y. Shau et al. // Prenat. Diagn. — 2000. — Vol. 20. — P. 738-743.

6. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and preeclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR) among nulliparas younger than 38 years / P. Merviel, F. Muller, J. Guibourdenche et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 95. — P. 59-67.

7. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with preeclampsia / N. J. Sebire, L. Roberts, P. Noble et al. // BJOG. — 2000. — Vol. 107. — P. 795-797.

8. Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe preeclampsia / S. Shenhav, O. Gemer, E. Sassoan et al. // Prenat. Diagn. — 2002. — Vol. 22. — P. 579-582.

9. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? / D. M. Stamilio, H. M. Sehdev, M. A. Morgan et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 182. — P. 589-594.

10. Wald N. J., Morris J. K. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia // J. Med. Screen. — 2001. — Vol. 8. — P. 65-68.

УДК 618.14-002

Н. Д. Вартазарян¹, А. С. Канаян², Г. Г. Агабекян¹, С. А. Канаян³

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹Кафедра патологической анатомии ЕГМУ,

²Отделение клинической патологии клиники ЕГМУ,

³Ереванский Центр планирования семьи и сексуального здоровья

Высокая частота заболеваемости и тенденция к ее прогрессивному увеличению, тяжелое, часто бессимптомное течение и трудности лечения хронических воспалительных

заболеваний внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста придает этой актуальной проблеме смысл не только важной медицинской, но и социально-

экономической значимости [1–8]. Хронические воспалительные заболевания органов таза (в частности хронический эндометрит), по данным разных авторов, встречаются от 0,2

