

УДК 618.39-02-092

© Колектив авторів, 2012.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

С. П. Писарева, І. І. Воробйова, А. А. Живецька-Денисова, В. Б. Ткаченко, С. І. Могілевська

Відділення наукових проблем невиношування вагітності (зав. – д.мед.н. І. І. Воробйова), Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ.

SOME ASPECTS OF ETIOPATOGENEZU OF PREMATURE BIRTHS

S. P. Pisareva, I. I. Vorob'eva, F. A. Zhivecka-Denisova, V. B. Tkachenko, S. I. Mogilevska

SUMMARY

As a result of the conducted researches hormonal, immunological and receptor abnormalities that precede the development of premature birth. A clinical and statistical comparison of the violations and the role of their interaction in the development of premature birth.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

С. П. Писарева, И. И. Воробьева, А. А. Живецкая-Денисова, В. Б. Ткаченко, С. И. Могилевская

РЕЗЮМЕ

В результате проведенных исследований были выявлены гормональные, иммунологические и рецепторные нарушения, которые предшествуют развитию преждевременных родов. Проведены клинико-статистические сопоставления обнаруженных нарушений и выявлена роль их взаимодействия в развитии преждевременных родов.

Ключові слова: вагітність, передчасні пологи, плід, ускладнення, аналіз.

Тема передчасних пологів не витрачає своєї актуальності, тому що саме ця акушерська патологія в значній мірі визначає перинатальну захворюваність та смертність. На долю недоношених дітей приходиться 60,0-70,0% ранньої неонатальної смертності. Мертвонароджуваність при передчасних пологах перевищує цей показник при строкових пологах у вісім-тринадцять разів [5].

Не дивлячись на значний прогрес у розробці нових токолітичних препаратів, частота передчасних пологів не має чіткої тенденції до зниження, а навіть підвищується [2].

Не зважаючи на той факт, що проблемі передчасних пологів приділяється велика увага, ще й досі є дискусійними питання про генез цього ускладнення вагітності [1]. Ще до кінця не відомі основні пускові механізми розвитку передчасних пологів. Тому, не зважаючи на великий обсяг робіт у цієї галузі, проблема передчасних пологів залишається до кінця не вирішеною.

Дотепер ще не виявлено первинних предикторів розвитку передчасних пологів, зокрема, нейроендокринних порушень при цій патології. В світовій літературі відсутні повідомлення про роль нервово-психічної регуляції організму вагітної в розвитку передчасних пологів і їх взаємодії з біохімічними, імунологічними і гормональними порушеннями [3, 6]. Вивченням пускових патогенетичних механізмів передчасних пологів дозволять розробити нові підходи до проведення саме патогенетичної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було обстежено 124 жінки з загрозою передчасних пологів. Групу порівняння склали 30 здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, які не мали обтяженого акушерського анамнезу.

Для ендокринної характеристики фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок вивчено концентрацію наступних гормонів: прогестерон, естрадіол та плацентарний лактоген. Застосовані методи радіоімунологічного аналізу з використанням стандартних наборів фірм «Incstar» (США); Amerchani (Великобританія), «Sea-Ire-Sorin» (Франція).

Для визначення стану імунологічної реактивності вивчали концентрацію субпопуляцій лімфоцитів: природні кілери, кількісне визначення концентрації фактора некрозу пухлин (ФНП α) та його розчинних рецепторів (pp55 та pp75) в крові.

Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем дієнових кон'югат, гідроперекисів ліпідів, малонового діальдегіду.

Функціональний стан симпато-адреналової системи (САС) оцінювали за екскрецією з сечею адреналіну (А), норадреналіну (НА), діоксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну (ДА). Концентрацію серотоніну в крові визначали флюорометричним методом по С. Юденфренду.

Концентрацію циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) обчислювали завдяки використанню стандартних наборів «Immunotest» (Чехія).

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори.

Для вивчення стану внутрішньоутробного плода проводили кардіотокографічне (КТГ) дослідження.

Всім жінкам у терміні вагітності від 20 до 40 тижнів проводили ультразвукове сканування в реальному масштабі часу за допомогою ультразвукового апарату Sonoline SL-I фірми «Siemens». Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що характерні особливості нейрогуморальної регуляції для збереження вагітності проявляються в підвищенні секреції пролактину на фоні високої стероїдної насиченості організму жінки.

Проведені дослідження підтвердили, що фізіологічний перебіг вагітності характеризується помірною активацією симпато-адреналової системи, яка виявляється в підвищенні секреції катехоламінів.

Вивчення вмісту цАМФ показало, що протягом фізіологічного перебігу вагітності його концентрація підвищується вдвічі.

Проводячи оцінку нейро-імуно-ендокринних порушень у жінок з загрозою передчасних пологів, було виявлено, що на фоні зниження виробки прогестерону та плацентарного лактогену відбувається помірне збільшення вмісту пролактину.

По мірі розвитку вагітності відбувається поступове виснаження резервів САС, що проявляється в зниженні виробки НА у III триместрі до $(74,2 \pm 3,8)$ нмоль/добу відносно $(92,7 \pm 7,8)$ нмоль/добу у здорових вагітних, що свідчить про зниження адаптивних резервів організму жінок даної групи.

Починаючи з II триместру вагітності, у цих жінок має місце поступове зниження концентрації оксиду азоту, що поглиблює циркуляторні порушення в плаценті і спонукає розвиток гіпоксії, а підвищення синтезу серотоніну до $(1,88 \pm 0,08)$ мкмоль/л у II та $(2,39 \pm 0,11)$ мкмоль/л у III триместрах вагітності проявляється підвищенням судинного тону та симптомами загрози переривання вагітності.

Оцінюючи динаміку процесів перекисного окислення ліпідів, слід визначити, що у всіх жінок основної групи активація процесів ПОЛ прогресує протягом вагітності, що співпадає з формуванням плацентарної недостатності у цих вагітних.

Означені нейро-гормональні зміни співпадають зі змінами активності аденілатциклазної системи, яка опосередковує нервові і гормональні впливи на організм. Так, вміст цАМФ у них поступово знижується протягом II-го та III-го триместрів, що може сприяти блокаді β -адренергічних рецепторів міометрія, а підвищення вмісту цГМФ може викликати активацію α_1 -адренергічного впливу катехоламінів на міометрій.

Означені нейро-гормональні зсуви являються основою розвитку плацентарної недостатності та порушенням кровоплину в системі магі-плацента-плід.

Порушення балансу виробки стероїдних гормонів в купі з порушенням метаболічних процесів викликають пригноблення супресорної функції та активацію гуморального ланцюга імунної системи. Надмірна активація гуморального імунітету може викликати аутоімунні реакції і, як наслідок, підвищення коагуляційних властивостей крові.

Виявлені порушення призводять до підвищення активності ПОЛ, зниження сумарної антиокислювальної активності в постмітохондріальній функції плаценти на 40,4%, що можна розцінювати як виснаження антиоксидантної системи внаслідок ураження ферментів антиокислювальної системи вільнорадикальними активними формами кисню – O_2 , H_2O_2 , OH^\cdot .

Оскільки оксиданти мають імуномодельючу дію [4, 7], зниження АOA разом зі зниженням компонентів імунного статусу можна розглядати як єдину систему, яка відображує стан клітинного гомеостазу при загрозі переривання вагітності.

Стан імунітету у таких жінок відповідає фазі дезадаптації. У них зменшується кількість $CD3^+$ та $CD4^+$ лімфоцитів у II та III триместрах вагітності при відносному збереженні $CD8^+$ цитотоксичних лімфоцитів. $CD16^+/56^+$ був підвищеним протягом вагітності.

Таким чином, виявлені гормональні дисоціації, котрі відбуваються під час вагітності, перебіг якої ускладнився загрозою переривання, обумовлюють потенційну небезпеку для плода, передчасне переривання вагітності, пізній гестоз.

Оцінюючи стан матково-плацентарного кровообігу, слід також зазначити провідну роль нейроендокринної дисоціації у розвитку його патологій.

Порушення регуляції судинного тону, в певній мірі, поряд з порушенням гормонопродуруючої функції плаценти, впливають на зміни органної і периферичної гемодинаміки. Так, у вагітних основної групи з невиношуванням превалює спазм судин матки. Виникає зменшення перфузії кисню до плода, розвиток гіпоксії, порушення мікроциркуляції, uszkodження судинної стінки, підвищення тромбоутворення та недостатність притоку крові до трофобласту.

У 35,8% випадків спостерігалось передчасне дозрівання плаценти та кальциноз II ступеня, у 69,8% вагітних відмічалось зниження темпів зростання БПР та СДЖ плода, особливо у III триместрі вагітності. У 1/3 вагітних виявилось зменшення товщини плаценти, починаючи з 30 тижнів вагітності.

У 14,0% вагітних основної групи відмічалась тенденція до зниження ІР та поява ділянок з перси-

стуючим кровотоком у судинах басейну середньомозкової артерії та в артеріях пуповини, що свідчить про порушення компенсаторних реакцій плода. У 16,0% вагітних ІР в артеріях пуповини залишався достовірно підвищеним в порівнянні з контролем. Відносна частка наявності двобічної діастолічної вирізки у матковій артерії, яка є високо специфічною ознакою для ускладнень при вагітності, досягала майже 40,0%.

Гіпоксичні зміни в плаценті порушують синтез прогестерону та вивільнення оксиду азоту, що призводить до блокади другого міжклітинного медіатора – цГМФ.

Внутрішньоутробна гіпоксія плода, що виникає на тлі порушень матково-плацентарного кровообігу, викликає дисфункції гормонотрофуючої функції плаценти, на тлі яких відбувається активація міометрія у відповідь на підвищену виробку простагландинів.

Виявлені нейро-імуно-ендокринні дисоціації, які характерні жінкам з передчасними пологами, повністю співпадають з порушеннями у психоемоційному стані таких жінок. Аналіз отриманих даних показав наявність в їх житті можливих стрес-факторів, як психічних, так і емоційних низької і середньої інтенсивності, які діяли практично безперервно та часто в поєднанні одного з іншими. Проведені дослідження дали можливість дослідити, що більшість таких вагітних неадекватно оцінюють свій стан і не усвідомлюють підвищеного психоемоційного напруження. У жінок з загрозою передчасних пологів виникає стан дезадаптації, що значно порушує як психоемоційну сферу, так і вегетативний контроль гуморально-метаболічних процесів організму вагітної жінки. Оскільки вегетативний тонус є чутливим та змінюється під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів, то зміни вегетативних показників можуть відображати адаптаційні резерви організму та прогноз перебігу вагітності.

У жінок з загрозою передчасних пологів відмічено достовірне зниження спектральних показників варіабельності серцевого ритму та збільшення індексу напруженості.

При розвитку ускладнень вагітності виникає активація симпатичної системи, яка порушує адаптивні або компенсаторні механізми. Тому визначення механізмів регуляції є важливим фактором діагностики направленості гомеостатичних процесів, ступеня компенсації та обґрунтування та послідовності застосування лікувальних заходів у жінок з загрозою передчасних пологів.

Централізація керування серцевим ритмом свідчить про напругу адаптації або неадекватну адаптацію.

Порушення нейрогуморальної регуляції викликає розлад внутріклітинних метаболических процесів в плаценті і відповідне підвищення збудження

міометрія у відповідь на індуковане вивільнення нейромедіаторів.

Оцінюючи перебіг вагітності у обстежених жінок було виявлено, що прееклампсія розвинулась у 7,3% жінок, плацентарна недостатність – у 22,9%, дистрес плода – у 47,6%.

Передчасні пологи відбулися у 20,2% жінок. Більшість дітей народилося в тяжкому стані – 21 (65,6%), респіраторний дистрес-синдром та гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС мали місце майже у всіх недоношених новонароджених.

Із 32 передчасно народжених дітей померло 7 (21,9%). Смертність в 22-26 тижнів складала 100,0%, в терміні гестації 27-29 тижнів – 75,0% і відповідно в 30-34 тижні – 50,0%.

В структурі причин смертності дітей в строках гестації 22-27 тижнів в постнатальному і ранньому неонатальному періодах провідне місце займали і гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи – у 100,0%, респіраторний дистрес синдром (РДС) тип I – у 78,1%, внутрішньошлунковий крововилив – у 31,1%. Частота і тяжкість РДС синдрому та уражень ЦНС взаємо пропорційні гестаційному віку. Проведені дослідження показали, що факторами ризику у відношенні уражень центральної нервової системи новонароджених являються хронічні інфекційні захворювання, загроза переривання вагітності, плацентарна недостатність, несвоєчасний вилив навколоплодових вод та аномалії пологової діяльності. Кесарів розтин не вирішує у повній мірі проблему виживання недоношених новонароджених. Проведення оперативного родорозрішення по відносним показникам в інтересах плода знижує частоту внутрішньошлункових крововиливів III-IV ступеня у зрівнянні з частотою їх розвитку через природні пологові шляхи. Смертність недоношених дітей у строки гестації 27-34 тижні при кесаревому розтині взагалі становила 20,2%, а при пологах через природні шляхи – 44,7%.

Таким чином, проведений аналіз показав, що у жінок, які народили передчасно, має місце значна кількість ускладнень перебігу вагітності і пологів. Кожна третя з них була розроджена шляхом операції кесаревого розтину. Не дивлячись на це, частка ураження новонароджених дуже висока і в значній мірі залежить від терміну вагітності, чим більше строк вагітності, тим краще стан новонароджених. Тому розробка комплексного підходу до лікування таких вагітних для пролонгування вагітності до терміну пологів є доцільною.

ВИСНОВКИ

1. В результаті роботи доведено, що на тлі хронічного психоемоційного стресу у жінок виникають порушення взаємодії між центральними та периферичними регуляційними механізмами, що проявляється у вигляді незавершеної адаптації до вагітності. Зазначені порушення призводять до

енергодефіциту, на тлі якого розвивається гормональна дисфункція фетоплацентарного комплексу, порушується формування імунологічної супресії, характерної для вагітності. Це може призводити до надмірно виразних запальних реакцій в організмі, особливо при персистенції інфекційних агентів.

2. Виявлені порушення гомеостазу вагітної жінки сприяють розвитку низки ускладнень в перебігу вагітності та порушень стану плода, не дивлячись на проведення симптоматичної терапії виявлених порушень. Це диктує необхідність розробки нових ефективних технологій в лікуванні загрози передчасних пологів з метою запобігання перинатальних втрат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Фармакотерапія преждевременных родов : в 3 т. / В. В. Абрамченко. – М. : Мед. Эксперт.Пресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – Т. 1. – 448 с.

2. Балущкина А. А. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов / А. А. Балущкина, О. И. Михайлова, В. П. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 17 (1) – С. 11–16.

3. Венцківський Б. М. Прогнозування невиношування вагітності шляхом комплексної оцінки соматологічного та психологічного статусу вагітної / Б. М. Венцківський, А. Л. Костюк, О. О. Белов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 70–72.

4. Каліновська І. В. Стан показників перекисного окислення ліпідів та систем антиоксидантного захисту у вагітних з плацентарною недостатністю / І. В. Каліновська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 100–102.

5. Савельева Г. М. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 3–8.

6. Тарасюк О. К. Психосоматичні порушення у вагітних з загрозою переривання вагітності, які страждали безпліддям : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Тарасюк О. К. ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. П. І. Пирогова МОЗ України. – Вінниця, 2008. – 22 с.

7. Aplin J. D. Trophoblast-uterine interaction at implantation / J. D. Aplin, S. J. Kimber // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2004. – № 2. – P. 48–59.