

©О. М. Макарчук, М. І. Римарчук, Л. М. Вакалюк, Л. В. Дрогомирецький,
А. Р. Чередарчук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ ВАГІТНОСТІ ТА ДИНАМІКА ЇХ РІВНЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ВАГІТНИХ ІЗ ЛОКАЛЬНИМ НЕПРОГРЕСУЮЧИМ ВІДШАРУВАННЯМ ХОРІОНА ТА ПЛАЦЕНТИ

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ ВАГІТНОСТІ ТА ДИНАМІКА ЇХ РІВНЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ВАГІТНИХ ІЗ ЛОКАЛЬНИМ НЕПРОГРЕСУЮЧИМ ВІДШАРУВАННЯМ ХОРІОНА ТА ПЛАЦЕНТИ. Існують повідомлення щодо певної діагностичної цінності специфічних білків плаценти як материнської, так і плодової її частини, що дозволяють всебічно оцінити взаємовідносини у фетоплацентарному комплексі. Було обстежено 120 жінок з епізодами відшарування плаценти в анамнезі або діагностованими ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами при даній вагітності, які входили в групу ризику щодо невиношування вагітності. Контрольну групу склали 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності. Оцінювали рівень специфічних білків вагітності (вільного естріолу, хоріонічного гонадотропіну та PAPP-A) в сироватці крові пацієнток з фізіологічною вагітністю та вагітністю, яка ускладнилася локальним непрогресуючим відшаруванням хоріона та плаценти, та їх коливання протягом першої половини гестаційного періоду. Що стосується концентрації білка вагітності PAPP-A в крові вагітних досліджуваних груп, варто відмітити у терміни 8–9 тижнів вагітності у 48,5 % пацієнток підвищення його вмісту майже вдвічі порівняно з контролем. Отримані результати дозволяють трактувати, що фізіологічному перебігу вагітності властиві односпрямовані зміни даних маркерів: низьким концентраціям PAPP-A відповідають низькі рівні β -ХГЛ, у той час як високі рівні PAPP-A супроводжуються підвищеним вмістом β -ХГЛ і тільки різноспрямовані зміни, насамперед PAPP-A та β -ХГЛ, дозволяють прогнозувати ускладнений перебіг вагітності.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ БЕРЕМЕННОСТИ И ДИНАМИКА ИХ УРОВНЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЛОКАЛЬНЫМ НЕПРОГРЕССИРУЮЩИМ ОТСЛОЕНИЕМ ХОРИОНА И ПЛАЦЕНТЫ. Существуют сообщения о определенной диагностической ценности специфических белков плаценты как материнской, так и плодовой ее части, позволяющие всесторонне оценить взаимоотношения в фетоплацентарном комплексе. Было обследовано 120 женщин с эпизодами отслаивания плаценты в анамнезе или диагностированными ретрохориальными и ретроплацентарными гематомами при данной беременности, которые входили в группу риска по невынашиванию беременности. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности. Оценивали уровень специфических белков беременности (свободного эстриола, хорионического гонадотропина и PAPP-A) в сыворотке крови пациенток с физиологической беременностью и беременностью, которая осложнилась локальным непрогрессирующим отслаиванием хориона и плаценты, и их колебания в течение первой половины гестационного периода. Что касается концентрации белка беременности PAPP-A в крови беременных исследуемых групп, следует отметить в сроки 8–9 недель беременности в 48,5 % пациенток повышение его содержания почти вдвое по сравнению с контролем. Полученные результаты позволяют трактовать, что физиологическому течению беременности свойственны однонаправленные изменения данных маркеров: низким концентрациям PAPP-A соответствуют низкие уровни β -ХГЧ, в то время как высокие уровни PAPP-A сопровождаются повышенным содержанием β -ХГЧ и только разнонаправленные изменения, в первую очередь PAPP-A и β -ХГЧ, позволяют прогнозировать осложненное течение беременности.

EVALUATION OF SPECIFIC PROTEINS PREGNANCY AND DYNAMICS OF THEIR LEVEL IN THE BLOOD SERUM OF PREGNANT WOMEN WITH LOCAL NON-PROGRESSIVE DETACHMENT OF THE PLACENTA AND CHORION. There are reports about some diagnostic value of specific proteins placenta as maternal and fetal part, allowing comprehensively assess the relationship of fetoplacental complex. It surveyed 120 women with placental abruption episodes in the history of diagnosed or retrochorion and retroplacental hematomas at this gestation who were in the group at risk of miscarriage. The control group consisted of 30 women with uncomplicated pregnancy. Evaluated the levels of specific proteins pregnancy (free estriol, hCG and PAPP-A) in the serum of patients with physiological pregnancy and pregnancy is complicated by local non- progressive detachment of the placenta and chorionic and their fluctuations during the first half of gestational period. As for the protein concentration pregnancy PAPP-A in the blood of pregnant women studied groups, it should be noted in terms of 8–9 weeks of pregnancy in 48.5% of patients improving its content almost doubled compared with controls. The results allow to interpret that physiological pregnancy inherent unidirectional change data markers: low concentrations of PAPP-A correspond to low levels of β -hCG, while high levels of PAPP-A, accompanied by a high content of β -hCG Only multidirectional changes, primarily PAPP-A and β -hCG, is difficult to predict pregnancy.

Ключові слова: специфічні білки вагітності, локальне непрогресуюче відшарування плаценти, плацентарна дисфункція.

Ключевые слова: специфические белки беременности, локальное непрогрессирующее отслаивание плаценты, плацентарная дисфункция.

Key words: pregnancy specific proteins, a local non- progressive detachment of the placenta, placental dysfunction.

ВСТУП. На сьогодні в літературних джерелах існують повідомлення щодо певної діагностичної цінності специфічних білків плаценти як материнської, так і плодової її частини, що дозволяють всебічно оцінити взаємовідносини у фетоплацентарній системі [1–3]. Володіючи значущою імуносупресивною активністю, ці білки беруть участь у пригніченні трансплацентарної реакції імунної системи матері, забезпечуючи розвиток імунологічної «терпимості», характерної для феномена фізіологічної вагітності.

У зв'язку з тим, що практично всі маркери, які використовуються для проведення біохімічного скринінгу, мають «плодове» походження та перш за все продукуються цитотрофобластом, зміна їх синтезу може бути свідченням порушення процесів формування та розвитку плаценти і, як наслідок, слугувати раннім маркером можливого розвитку таких ускладнень вагітності, як плацентарна дисфункція, гестоз, передчасні пологи [4–6].

За мету в нашому дослідженні ми поставили завдання встановити рівень специфічних білків вагітності (вільного естріолу, хоріонічного гонадотропіну та РАРР-А) в сироватці крові пацієнток з фізіологічною вагітністю та вагітністю, яка ускладнилася локальним непрогресуючим відшаруванням хоріона та плаценти, та їх коливання протягом першої половини гестаційного періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для реалізації дизайну дослідження, виходячи з поставленої мети та завдань роботи, наукові пошуки здійснювались у кілька етапів, на кожному з яких визначено об'єкти та методи.

На першому етапі проведено клініко-статистичний ретроспективний аналіз медичної документації в 120 жінок з епізодами відшарування плаценти в анамнезі або діагностованими ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами при даній вагітності, які входили в групу ризику щодо невиношування вагітності. Контрольну групу склали 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності. Для виконання даного етапу дослідження було сформовано дві підгрупи. До першої підгрупи ввійшли 60 жінок із діагностованими в першій половині вагітності ретрохоріальними гематомами. До другої підгрупи – 60 вагітних, у яких у II та III триместрах вагітності було діагностовано (клінічно та за допомогою УЗД) локальне непрогресуюче відшарування плаценти. У всіх 120 жінок із клінічними ознаками локального непрогресуючого відшарування хоріона та плаценти клініко-лабораторне та інструментальне обстеження виконано в I триместрі гестації (12–14 тижнів вагітності), у терміні гестації 16–18 тижнів та 28–32 тижні вагітності, а також на час надходження в клініку, в 86 з них ((71,67±4,11) %) – на етапі прегравідарної підготовки.

Діагностика плацентарної дисфункції здійснювалася шляхом ультразвукової оцінки стану плаценти, вивчення маткового та плацентарного кровообігу, кровотоку в судинах пуповини та крупних судинах плода на ультразвукових експертних сканерах, а також шляхом проведення імуноферментного аналізу (для оцінки рівня плацентарних білків (α-фетопротеїн, хоріонічний гонадотропін людини, вільний естріол, РАРР-А-білок).

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінностей, із застосуванням t-критерію Стьюдента,

кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакета «STATISTICA for Windows® 6,0» [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Як продемонстрували результати власних досліджень, у динаміці фізіологічної вагітності достовірні зміни спостерігались щодо рівня вільного естріолу, який зростає на 40,1 %, складаючи у 8–9 тижнів (156,2±10,2) нмоль/л, у 12–16 тижнів (188,2±10,6) нмоль/л, у 18–22 тижнів вагітності (286,8±12,4) нмоль/л. Варто відмітити, що до 22 тижнів показники секреції вільного естріолу в 75 % випадків практично не відрізнялися від контрольних, у 25 % жінок рівень вільного естріолу значно знижувався в 1,7 раза, особливо в пацієнток, вагітність яких завершилася передчасним розродженням – до (148,4±12,4) нмоль/л (p<0,05).

Що стосується концентрації білка вагітності РАРР-А в крові вагітних досліджуваних груп, слід відмітити у терміни 8–9 тижнів вагітності у 48,5 % пацієнток підвищення його вмісту майже вдвічі порівняно з контролем, тоді як концентрація рівнів ХГЛ та вільного естріолу в ці скринінговані терміни практично не змінюється відносно показників групи контролю.

Рівень ХГЛ визначали в сироватці крові всіх жінок, виключення склали 11 пацієнток (9,17 %), у яких відбувся мимовільний викидень. У кожній третій пацієнтки (46; 38,3 %) рівень ХГЛ не відповідав фізіологічним межах: у 29 (24,11 %) зареєстровано його підвищення, в 17 (14,1 %) ХГЛ у плазмі крові був нижче норми. При проведенні кореляційного аналізу виявлено від'ємний кореляційний зв'язок між об'ємом ретрохоріальної гематоми та концентрацією ХГЛ (r=-0,21; p<0,05).

Із них у 6 (54,5 %) випадках початковий рівень ХГЛ був нижчим від норми, в 5 (45,45 %) – вищим від контрольних показників. У 16 (34,7 %) спостереженнях рівень ХГЛ залишався високим і при контрольному дослідженні, в подальшому ці вагітності супроводжувалися повторними епізодами кровотеч. У 11 пацієнток (23,9 %) – залишався нижчим норми і супроводжувався мимовільним перериванням вагітності.

Нормалізація рівня ХГЛ виявлена в 11 (23,9 %) із 46 осіб з його зміненим рівнем.

Особливий інтерес представляють отримані нами дані про вагітних із високою концентрацією РАРР-А (>2,0 МоМ) у вказані терміни. У наших дослідженнях виявлено підвищений вміст даного білка як у жінок контрольної групи, так і підгрупи з локальним непрогресуючим відшаруванням хоріона, причому в 10 % здорових вагітних, у 14 % пацієнток, в яких у подальшому діагностовано синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, та 25 % жінок з вагітністю, яка завмерла або передчасно завершилася мимовільним викиднем.

При вагітності, яка не розвивається, та з ризиком передчасних пологів підвищення концентрації РАРР-А супроводжувалося зниженням його рівня, причому при мимовільному викидні та синдромі затримки внутрішньоутробного розвитку плода ці зміни були найбільш вираженими. У терміни гестації 12–16 тижнів виявлено зниження рівня вказаного плацентарного маркера в 38,3 % пацієнток.

У вказаній категорії жінок встановлено коливання РАРР-А в динаміці I триместру вагітності та дисбаланс у концентраціях даного білка та β-ХГЛ. Низьким рівням

PAPP-A, які виявлено в 38,3 % випадків, відповідали високі рівні β -ХГЛ.

Діагностована нами висока частка загрози мимовільного викидня на ранніх термінах гестації, повторні епізоди кров'янистих виділень у жінок з підвищеним у скринінгові терміни рівнем ХГЛ не дозволяють виключити у таких пацієнток наявність прогестеронової недостатності та розвиток порушення матково-плацентарного кровотоку, що вимагає відповідної медикаментозної корекції. Необхідно зазначити, що результати наших досліджень зіставлені з даними літературних джерел, які демонструють подібні коливання при розвитку первинної плацентарної дисфункції, що є додатковим підтвердженням порушення

інвазії трофобласта, яка лежить в основі локальних форм відшарування хоріона та плаценти [8–11].

ВИСНОВКИ. Результати представлено наукового пошуку дозволяють стверджувати, що фізіологічному перебігу вагітності властиві односпрямовані зміни даних маркерів: низьким концентраціям PAPP-A відповідають низькі рівні β -ХГЛ, у той час як високі рівні PAPP-A супроводжуються підвищеним вмістом β -ХГЛ і тільки різноспрямовані зміни, насамперед PAPP-A та β -ХГЛ, дозволяють прогнозувати ускладнений перебіг вагітності.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективним є подальший пошук прогностичних маркерів розвитку плацентарної дисфункції на ранніх стадіях формування фетоплацентарного комплексу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кравченко О. В. Аналіз факторів ризику передчасного відшарування нормально розташованої плаценти / О. В. Кравченко, Л. М. Юр'єва // Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2007. – С. 365–366.
2. Павлова Н. Г. Повышенное содержание альфа-фетопротейна или хорионического гонадотропина в крови беременных во 2 триместре как маркер плацентарной недостаточности / Н. Г. Павлова, А. В. Гагарина, Т. К. Кашеева // Пренат. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 175–180.
3. Пирогова В. І. Ретрохоріальні гематоми першого триместру: ризику і проблеми пролонгування вагітності / В. І. Пирогова, А. Г. Місюра, І. В. Прокопів // Здоров'я України. Темат. номер : Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2012. – № 4. – С. 18–19.
4. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 1. – С. 18–21.
5. Пясецкая Н. М. Анализ акушерско-соматического анамнеза рожениц с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты / Н. М. Пясецкая, Т. И. Шевцова // Здоровье женщины. – 2003. – № 2. – С. 28–30.
6. Коньков Д. Г. Особливості перебігу вагітності у жінок з субхоріальними гематомами на фоні гестаційної ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // Ліки України. – 2013. – № 2. – С. 54–60.
7. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщ. 3. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2. – С. 113–119.
8. Ассоциированный с беременностью протеин-А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода / В. С. Горин, В. Н. Серов, С. Г. Жабин, А. П. Шин // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
9. Ясніковська С. М. Стан гормонотропної функції фетоплацентарного комплексу при матково-плацентарній формі дисфункції плаценти / С. М. Ясніковська // Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2011. – С. 986–988.
10. Clinical presentation and risk factors of placental abruption / M. Tikkanen, M. Nuutila, V. Hiilesmaa [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2006. – Vol. 85, N 6. – P. 700–705.
11. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption / M. Tikkanen, E. Hamalainen, M. Nuutila [et al.] // Prenat. Diagn. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 240–243.

Отримано 12.02.16