

УДК 618.33/36: 618.495

О.В. Бабінчук

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПЛАЦЕНТАЦІЇ

Запорізький державний медичний університет,
КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР

Резюме. Мета дослідження: оцінити клініко-прогностичну роль гормонального профілю фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності залежно від типу плацентації.

Для проведення дослідження відібрано 114 пацієнок із діагностованою багатоплідною вагітністю. Всі спостереження проводилися на базі пологового відділення №1 КУ «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР у період з 2013 по 2015 рр. Діагноз багатоплідної вагітності встановлювали за допомогою об'єктивного дослідження та підтверджували ультразвуковим дослідженням. Усіх пацієнок із багатоплідною вагітністю розподілили на дві групи залежно від хоріальності: I група – 49 (42,98 %) пацієнок із монохоріальною двійнею, яка включала моноамніотичну (6 жінок) та діамніотичну (МД, 43 особи); II група – 65 (57,02 %) пацієнок із дихоріальною діамніотичною двійнею (ДД), адже саме хоріальність та амніотичність визначає перебіг вагітності, її наслідки, перинатальну захворюваність і смертність.

Аналізуючи отримані нами результати гормональної функції плаценти за багатоплідної вагітності, які свідчать про те, що дихоріальний тип плацентації більш сприятливий для перебігу вагітності і проявляється меншою кількістю ускладнень за даної вагітності порівняно з монохоріальним типом плацентації. Проте в нашому дослідженні монохоріальний тип плацентації характеризується досить високим рівнем компенсаторних можливостей гормоносинтетичної функції фетоплацентарного комплексу та відсутністю суттєвих відхилень у рівнях гормонів у крові вагітних.

Дослідження гормонального профілю ФПК вагітних із багатоплідною вагітністю підтвердило наявність хронічної плацентарної дисфункції. Кожна 3-тя вагітна з обох груп спостереження мала низькі рівні некон'югованого естріолу, кожна 4-та – прогестерону та кожна 5-та – з плацентарного лактогену.

Ключові слова: монохоріальна діамніотична вагітність, дихоріальна діамніотична вагітність, фетоплацентарний комплекс, прогестерон, кортизол, естріол, плацентарний лактоген.

Вступ. Проблема багатоплідної вагітності актуальна для сучасного акушерства у зв'язку з істотним зростанням частоти багатопліддя за останні 15-20 років. За даним різних авторів, вагітності двійнятами трапляються в 1,4-2,4 % спостережень [13].

Останніми роками проблема багатоплідності набула особливу значимість, що пов'язане з неухильним ростом частоти багатоплідної вагітності (БВ) в усьому світі, зумовленим широким впровадженням у практику допоміжних репродуктивних технологій. В Україні також простежується подібна тенденція. Так, згідно з даними літератури [11], починаючи з 2000 р. в Україні фіксується ріст кількості випадків БВ на 30 %. Показник МБ у нашій країні реєструється на рівні 8,7 на 1000 пологів. На даний час спостерігається тенденція до збільшення частоти настання багатоплідної вагітності у зв'язку з розвитком сучасних репродуктивних технологій при безплідді (гіперстимуляція овуляції, екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ)).

При багатоплідній вагітності до організму жінки пред'являються підвищені вимоги. Всі органи і системи функціонують із великим напруженням. У зв'язку зі зміщенням діафрагми збільшеною маткою утруднюється діяльність серця – виникають задишка, швидка стомлюваність, тахікардія. Збільшення матки, особливо до кінця вагітності, веде до здавлення внутрішніх органів, що проявляється порушенням функції кишечника, прискореним сечовипусканням, печією. Май-

же в 4-5 разів частіше відзначається гестоз, який відрізняється більш раннім початком, затяжним і більш тяжким клінічним перебігом, нерідко поєднується з гострим пієлонефритом вагітних. У зв'язку з підвищеною потребою та утилізацією заліза у вагітних часто розвивається залізодефіцитна анемія. Наявність великої розпластанної плаценти або декількох плацент нерідко є причиною низького розташування і передлежання плаценти. Значно частіше, ніж при одноплідній вагітності, спостерігаються такі ускладнення, як кровотечі під час вагітності та в пологах, аномалії пологової діяльності [12].

Нерідко при багатоплідній вагітності виникають неправильні положення плодів. Одним із найбільш частих ускладнень при багатоплідній вагітності є передчасне її переривання. Передчасні пологи спостерігаються в 25-50 % випадків. Це зумовлено значним розтягненням матки, недостатністю матково-плацентарного кровообігу, гестозом, більш часто трапляється імунологічна несумісність за системою АВО та іншими ускладненнями [6].

Матка при багатоплідній вагітності досягає великих розмірів не тільки за рахунок великої кількості плодів, але і за рахунок багатоводдя. Розвиток близнюків, що народилися в строк, у більшості випадків буває нормальним. Однак маса їх тіла зазвичай менша (на 10 % і більше), ніж при одноплідній вагітності. При двійнях маса дітей при народженні менше 2500 г спостерігається в 40-60 % [1].

Стан фетоплацентарної системи під час вагітності характеризують ряд гормонів і білків, які продукуються комплексом мати-плацента-плід. Плацентарний лактоген (ПЛ), що має плацентарне походження, ембріональний білок альфа-фетопротейн (α -ФП), що виробляється печінкою плода, естріол (Е) відображають функцію різних елементів системи плацента – плід.

Так, зокрема, частим ускладненням багатоплідної вагітності є фетоплацентарна недостатність, частота якої в 10 разів вище такої при одноплідній вагітності, а при моно- і дихоріальній двійні сягає 34 % і 23 % відповідно, за даними П.Г. Мартиненко. Савельєва Г.М. зазначає, що перинатальна смертність при багатоплідді становить 10 % і залежить від маси дітей при народженні. Неприятливими чинниками при цьому вважають недоношеність, дисоційований розвиток плодів, неправильне положення і передлежання переважно другого плода. Серед монозиготних двійнят перинатальна смертність у 2,5 раза вище, ніж серед дизиготних, і особливо висока при моноамніотичних двійнятах згідно з дослідженнями авторів [2].

Середній рівень ПЛ при багатоплідді перевищує його вміст при одноплідній вагітності. Максимальний підйом ПЛ і подальше його зниження спостерігається в 36 тижнів, тобто на 1-2 тижні раніше, ніж при одноплідній вагітності. Відзначені значні індивідуальні коливання рівня ПЛ у різних жінок в один і той же термін вагітності. Концентрація плацентарного лактогену на початку III триместру вагітності перевищує норми одноплідної вагітності на 80-100 %. Надалі відзначене плавне зростання показників з відсутністю різкого стрибка, властивого одноплідній вагітності у 28-30 тижнів. Починаючи з 30-го тижня гестації, показники при одноплідній і багатоплідній вагітності відрізняються на 20-30 %. Наприкінці III триместру гестації при одноплідній вагітності відзначено деяке уповільнення зростання концентрації гормону. Однак, при багатоплідній вагітності темпи наростання концентрації плацентарного лактогену залишаються незмінними, що, ймовірно, пов'язано з великим об'ємом і площею плаценти, яка виробляє цей гормон. Максимальний підйом рівня Е і подальше його зниження спостерігається в 34-36 тижнів вагітності і найбільш виражені в жінок із монохоріальним типом плацентації. Відзначені значущі індивідуальні коливання рівня Е наприкінці вагітності в різних жінок [9].

За різними даними, визначення концентрації ПЛ, Е, α -ФП має значення в оцінці стану плодів у жінок із двійнятами. При цьому необхідно врахувати, що вміст гормонів і білка значно вище їх середнього рівня при одноплідній вагітності. Зниження рівнів ПЛ і Е у жінок із багатоплідністю до концентрації, характерної для одноплідної вагітності, свідчить про плацентарну недостатність, гіпотрофію плодів і про можливі несприятливі результати вагітності. Високий рівень α -ФП

і відсутність тенденції до його зниження перед пологами вказує на функціональну незрілість плодів і також є несприятливою прогностичною ознакою [5].

Слід зазначити, як особливу закономірність, при багатоплідній вагітності більш ранне (на 1-2 тижні), ніж при одноплідній, підвищення рівнів гормонів і білка до максимуму і більш раннє їх подальше зниження. Цей феномен може бути пояснений прискореним дозріванням гормональної функції плаценти і плодів у жінок із двійнятами порівняно з таким у жінок з одним плодом.

При монохоріальному типі плацентації відзначено значне збільшення рівнів прогестерону і плацентарного лактогену щодо норми для одноплідної вагітності й одночасне зниження вмісту кортизолу до 90 % від норми. Не виключено, що зниження рівня кортизолу в крові пов'язане з формуванням фетоплацентарної недостатності, яка найчастіше трапляється при монохоріальній двійні [10].

При дихоріальному типі плацентації вміст плацентарного лактогену відповідав середньому вмісту при одноплідній вагітності. Рівні прогестерону, α -фетопротейну (α -ФП) і кортизолу перевищували норму при одноплідній вагітності на 10-30 %. Даний факт, ймовірно, пов'язаний із більш сприятливим перебігом вагітності при дихоріальній двійні і меншою кількістю ускладнень порівняно з монохоріальним типом плацентації [7].

Аналіз гормональної функції в джерелах літератури залежно від терміну розродження виявив, що в групі з передчасними пологами відзначено різке зниження кількості кортизолу і зростання прогестерону. Ці дані збігаються з результатами інших дослідників [4] і є непрямим підтвердженням того, що більша частина прогестерону, який виробляється плацентою, прямує до матки як до основного органа-мішені, знижуючи її збудливість. При аналізі зв'язку перинатальних наслідків із вмістом гормонів фетоплацентарного комплексу виявлено, що в пацієнток, діти яких переведені на етапне виходжування, знижений вміст прогестерону, плацентарного лактогену і кортизолу, порівняно з пацієнтками, діти яких виписані додому в задовільному стані.

Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на вдосконалення діагностики, тактики ведення вагітності та пологів, пацієнтки з багатоплідною вагітністю продовжують представляти групу високого ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, зумовлюючи актуальність проблеми. Також залишаються дискусійними питання ідентифікації гормональних показників функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності (у вагітних із монохоріальними та біхоріальними двійнями), які значно відрізняються від показників при одноплідній вагітності і не можуть бути оцінені за єдиними нормативами. Це все зумовлює високу актуальність цієї проблеми [8].

На підставі визначення концентрації гормонів фетоплацентарного комплексу при багатоп-

лідді можливо прогнозувати несприятливий перинатальний результат вагітності, а також ризик настання передчасних пологів. Прогностичним критерієм передчасних пологів є підвищення концентрації прогестерону на 80 % від рівня, характерного для одноплідної вагітності. При концентраціях прогестерону і плацентарного лактогену, відповідних нормі для одноплідної вагітності або перевищують її до 10 %, прогнозується несприятливий перинатальний результат [3].

Мета дослідження. Оцінити клініко-прогностичну роль гормонального профілю фето-плацентарного комплексу при багатоплідній вагітності залежно від типу плацентації.

Матеріал і методи. Для проведення дослідження відібрано 114 пацієнок із діагностованою багатоплідною вагітністю. Усі спостереження проводилися на базі пологового відділення № 1 КУ «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР за період з 2013 по 2015 рр. Діагноз багатоплідної вагітності встановлювали за допомогою об'єктивного дослідження та підтверджували ультразвуковим дослідженням. Усі пацієнтки перед початком проведення обстеження підписували інформаційну згоду на участь у клінічному дослідженні.

Усі пацієнтки з багатоплідною вагітністю були розподілені на дві групи залежно від хоріальності: I група – 49 (42,98 %) пацієнок із монохоріальною двійнею, яка включала моноамніотичну (6 жінок) та діамніотичну вагітність (МД, 43 особи); II група – 65 (57,02 %) пацієнок із дихоріальною діамніотичною двійнею (ДД), адже саме хоріальність та амніотичність визначає перебіг вагітності, її наслідки, перинатальну захворюваність і смертність. Критеріями дихоріальності були такі ультразвукові ознаки: наявність двох окремо розташованих плацент, товста міжплодова перегородка (більше 2 мм). Далі ми аналізували, враховуючи низький відсоток, лише монохоріальну діамніотичну вагітність (43 жінки) у рамках групи МД.

Концентрацію плацентарного лактогену (ПЛ) визначали за допомогою набору для імуноферментного аналізу DRG HPL № BS-85-24 (Німеччина) – це твердофазний, мічений ферментом, імуносорбентний аналіз (ELISA), що базується на принципі «сендвіча». Мікротитрувальні лунки вкриті моноклональними антитілами, спрямованими проти унікального антигенного сайту на молекулі ПЛ. Аліквота проби пацієнта з ендogenous ПЛ інкубується в лунці з ферментною кон'югатою, яка є моноклональним анти-ПЛ-антитілом, кон'юговане з пероксидазою хрому. Після інкубації незв'язана кон'югата вимивається. Кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації ПЛ у зразку. При додаванні субстратного розчину з'являється забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації ПЛ у пробі пацієнта.

Естріол-тест «ДРГ Естріол вільний ІФА» каталог № 5025-300, виробник Monobind (США),

методика від 03.09.12, версія 3, базується на конкурентному імуноферментному методі. У ході визначення наявний у пробі естріол конкурує з кон'югатою гормон-фермент за взаємодію з обмеженим числом іммобілізованих антитіл кролика до естріолу. Таким чином, кількість зв'язаної кон'югати обернено пропорційна концентрації естріолу в досліджуваному зразку. Після інкубації проби в лунці з кон'югатою гормон-фермент, не зв'язаний кон'югатою, видаляється промиванням. Додавання в лунки субстрату призводить до утворення забарвленого продукту, який змінює колір на жовтий при додаванні стоп-реагенту, внесеного для зупинки реакції. Інтенсивність забарвлення вимірюється фотометрично і обернено пропорційна концентрації естріолу в пробі. Вимірювання оптичної щільності проводять на планшетному фотометрі. Невідомі значення концентрації визначаються методом інтерполяції з побудовою каліброваного графіка за сироватковими калібраторами з відомим вмістом естріолу.

ДРГ 17- α -ОН-Прогестерон ІФА набір реагентів призначений для кількісного визначення 17- α -ОН-прогестерону в сироватці крові людини методом імуноферментного аналізу на твердофазному носії.

Метод визначення заснований на твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі із застосуванням поліклональних антитіл. Використовували набір реагентів із каталогу 4825-300, виробник Monobind (США), методика від 08.08.2013 р., версія 6. На стінках лунок планшета іммобілізовані анти-17- α -ОН-прогестеронові поліклональні антитіла. У лунках планшета ендogenous 17- α -ОН-прогестерон у зразках досліджуваних сироваток і ферментна кон'югата 17- α -ОН-прогестерону з пероксидазою з кореня хрому вступають у конкурентну взаємодію з іммобілізованими на твердому носії антитілами, і формується імуноферментний комплекс. Після завершення інкубації надлишок незв'язаної кон'югати видаляють промиванням. Утворені імуноферментні комплекси виявляють у ході інкубації із субстратом ТМБ: відбувається забарвлення вмісту лунок у синій колір. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації 17- α -ОН-прогестерону в зразках досліджуваних сироваток. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках за допомогою калібрувального графіка визначають концентрацію 17- α -ОН-прогестерону в аналізованих зразках.

Рівень загального кортизолу в сироватці крові жінок із багатоплідною вагітністю також визначали за допомогою імуноферментного методу на твердофазному носії (каталог 3625-300, Monobind (США), методика від 03.20.2012 р., версія 3). Метод визначення заснований на твердофазному конкурентному імуноферментному аналізі із застосуванням поліклональних антитіл.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Коли неможливо було відкинути нульо-

ву гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу, перемінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках – параметричні методи.

Дані представлені у вигляді середнього і стандартної похибки репрезентативності вибіркового середнього значення (у разі нормального розподілу), і у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (25-75-го перцентиля, за наявності відмінності від нормального розподілу). У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних, використовували U-критерій Mann-Whitney для двох незв'язаних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H із подальшим порівнянням за Games-Howell. Порівняння двох груп проводили за допомогою критерію Wilcoxon.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Визначалися такі показники в сироватці крові, як прогестерон, плацентарний лактоген, естріол і кортизол. Як контрольні показники гормонів використовували дані групи контролю (фізіологічна одноплідна вагітність). Як свідчать розраховані дані при дослідженні рівнів гормонального профілю фетоплацентарного комплексу (табл. 1), при одноплідній та багатоплідній вагітностях ми виявили суттєві статистично значимі відмінності в обстежуваних групах вагітних. Так, при одноплідній вагітності рівень ключового гормону вагітності – прогестерону становив $85,83 \pm 8,48$ нг/мл достовірно ($\Delta = 232,53$ %, $p < 0,05$), у той час як при багатоплідній вагітності цей показник у декілька разів перевищував одноплідну вагітність, перебуваючи на рівні $285,41 \pm 38,12$ нг/мл. Подібна різниця пояснюється в першу чергу наявністю більшої площі плаценти при багатоплідді, особливо при дихоріальному типу плацентації. Сам плід безпосередньо не бере участі в синтезі прогестерону, але досить швидко метаболізує цей гормон у своїх тканинах. Така велика кількість прогестерону при багатоплідній вагітності необхідна для пригнічення скоротливої активності гладенької мускулатури матки у зв'язку зі значним перерозтягненням її стінок, особливо наприкінці вагітності. Основними функціями прогестерону також є: стимулювання росту матки, стероїдогенезу, імунодепресивна дія, пригнічення реакції відторгнення плодового яйця, а за наявності двох плодів необхідна значно більша кількість прогестерону для виконання вищеописаних функцій, що і призводить до підвищення синтетичної активності

трофобласта по відношенню до прогестерону, сприяючи пролонгації багатоплідної вагітності.

Значимої різниці для нашого дослідження в рівнях плацентарного лактогену при багато- та одноплідній вагітності ми не виявили, цей показник становив $9,5 \pm 0,68$ та $10,31 \pm 1,08$ мг/мл ($\Delta = 7,86$ %, $p > 0,05$) відповідно, тобто, у групі з дихоріальним типом плацентації зміст плацентарного лактогену відповідав середньому змісту при одноплідній вагітності. Рівень цього гормону є своєрідним дзеркалом плацентарної функції, він регулює фетоплацентарний ріст і інші фізіологічні зміни під час вагітності. Незначне превалювання цього гормону при одноплідній вагітності свідчить про відсутність напруженості гормоносинтетичних процесів у плаценті, а при багатоплідді визначається певне зниження гормоносинтетичної спроможності плаценти та прогностичні передумови для формування плацентарної недостатності. Проте концентрація плацентарного лактогену в організмі вагітної вельми варіабельна, індивідуальна і знаходиться в прямій залежності від маси плода і числа плацент.

При багатоплідній вагітності також визначалися дещо вищі показники рівня естріолу – $11,07 \pm 0,99$ нг/мл. При одноплідній вагітності цей показник знаходився на рівні $7,16 \pm 0,58$ достовірно ($\Delta = 54,61$ %, $p < 0,05$). Під час вагітності цей гормон є основним естрогенним стероїдом, при цьому його концентрація послідовно зростає, досягаючи свого піку в третьому триместрі та свідчить про поточний стан плода. Сам естріол утворюється в результаті взаємодії ендокринних залоз плода і плацентарного трофобласта, відображаючи їх функціональний стан. При багатоплідді дещо нижчі рівні цього гормону також свідчать про декомпенсацію плацентарної гормоносинтетичної функції та сигналізують про загрозу переривання вагітності у другому-третьому триместрах.

При одноплідній вагітності рівень кортизолу також перевищував аналогічний показник при вагітності двійнею – $29,25 \pm 0,99$ та $25,31 \pm 1,35$ нмоль/л ($\Delta = 13,47$ %, $p < 0,05$) відповідно. Кортизол при вагітності продукується більшою мірою за участю надниркових залоз і печінки плода та відіграє важливу роль у розвитку альвеолярного епітелію і секреції сурфактанта. Його недостатня кількість і спричинює в новонароджених, особливо недоношених, патологію легеневої системи, ателектази, пневмонії, дихальну недостатність. При багатоплідній вагітності рівень кортизолу не відхиляється від нормативного коридору, проте його потреба значно більша порівняно з одноплідною вагітністю, що і зумовлює відносний дефіцит його при багатоплідді. Причому зниження кортизолу при вагітності найбільш часто пов'язують із розвитком фетоплацентарної недостатності, яка частіше трапляється при МД, ніж при ДД типі плацентації, та зумовлений більшим стресом організму матері за наявності багатоплідної вагітності.

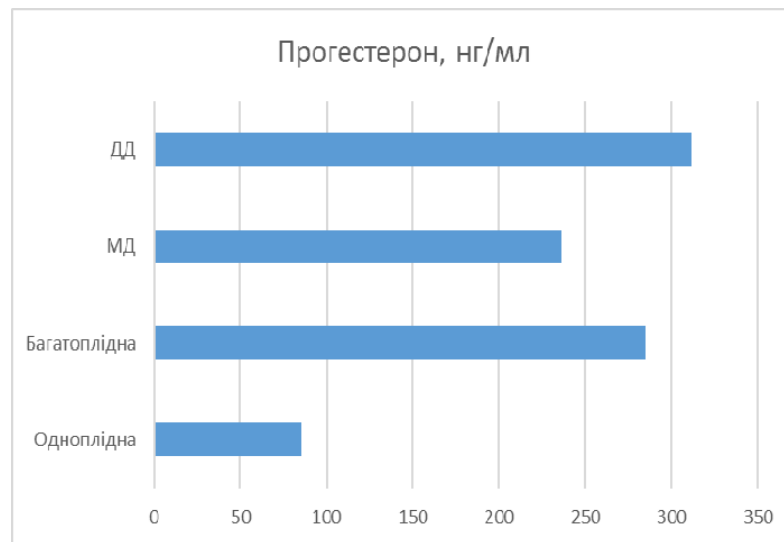


Рис. 1. Динаміка рівня прогестерону сироватки крові в обстежених жінок залежно від особливостей вагітності

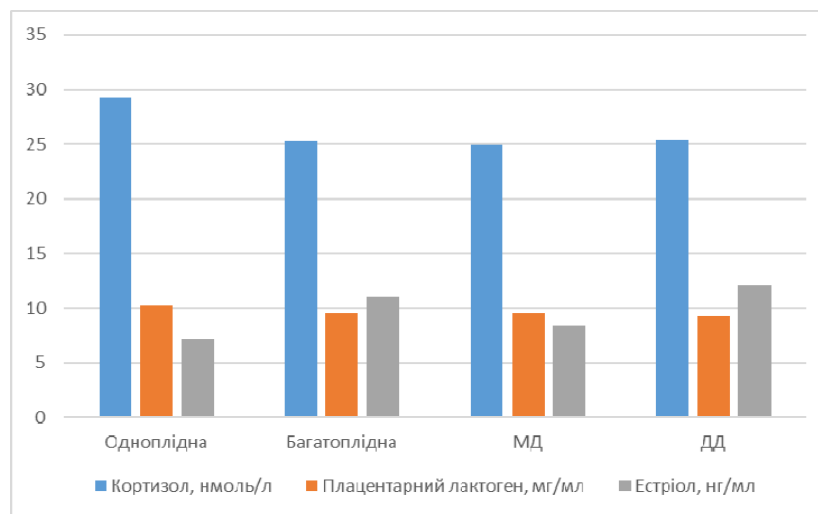


Рис. 2. Динаміка рівня кортизолу, лактогену та естріолу сироватки крові в обстежених жінок залежно від особливостей вагітності

Підсумовуючи все вищесказане, можна за-свідчувати про наявність певної напруженості гормонопродуруючої функції фетоплацентарного комплексу та формуванні передумов розвитку плацентарної недостатності при вагітності двійнею порівняно із одноплідною вагітністю. За результатами проведеного аналізу встановлено, що рівень прогестерону в крові вагітних МД та ДД груп відповідав референтним значенням терміну гестації, при якому досліджувався кількісний рівень цього показника, зафіксована різниця показників у 24,33 % достовірно ($p < 0,05$) на користь ДД вагітності. У групі з монохоріальним типом плацентації спостерігався низький рівень прогестерону ($236,17 \pm 22,75$ нг/мл), що можна пояснити фізіологічним зниженням його концентрації в міру старіння плаценти перед терміновими пологами, а також меншою функціональною спроможністю монохоріальної плаценти підтримувати постійно високий рівень відповідних гормонів, зокрема прогестерону, для пролонгації вагітності двійнею. Оцінка рівня прогестерону сироватки крові в обстежених жінок, залежно від особливостей вагітності, наведена на рисунку 1.

На рисунку зазначено, що при одноплідній вагітності спостерігалися мінімальні рівні прогестерону сироватки. Причому середній нормальний рівень прогестерону в пацієнток груп МД та ДД двоєн пояснюється вживанням гестагенів не тільки під час індукованої вагітності, але й при спонтанній двійні, яка мала покази до їх застосування.

Для більш наглядного аналізу динаміки гормональної функції ФПК ми проаналізували варіаційний ряд розподілу даних шляхом розрахунку статистичних характеристик, як структурні середні та ранжировка цифрового масиву по квартилях. Варто звернути увагу, що в групі МД та ДД інтерквартильний діапазон (25–75) перцентилів рівня прогестерону склав (150,66; 402,1) нмоль/л. У вагітних груп МД та ДД двоєн дослідження, які мали нижчі за референтні для даного терміну гестації рівні прогестерону, спостерігались порушення МППК II та III ступеня. Таким чином, зниження рівня прогестерону в сироватці крові вагітних сприяє порушенню матково-плацентарного кровообігу та розвитку плацентарної недостатності.

Незважаючи на нормальні середні показники естріолу в МД та ДД групах дослідження ($9,36 \pm 1,42$ та $11,06 \pm 1,3$ нг/мл) та різницю показників у 30,68 % достовірно ($p < 0,05$), у групі з монохоріальним типом плацентації відзначена наявність жінок із рівнем естріолу нижче строкової норми – 7,52 нг/мл, що також засвідчує про менші резервні властивості даного типу плацентації. Відсутність достовірних відмінностей рівня вмісту естріолу у вагітних досліджуваних груп може засвідчувати про компенсаторні можливості фетоплацентарного комплексу та опосередкований ефект на фоні гестагенної терапії.

Характеристика рівня кортизолу, лактогену та естріолу сироватки крові в обстежених жінок залежно від особливостей вагітності показана на діаграмі 2.

Як наочно зазначено, що при одноплідній вагітності спостерігалися мінімальні рівні естріолу сироватки ($p < 0,05$) та достовірно більші концентраційні значення показника кортизолу крові ($p < 0,05$).

Про відсутність декомпенсації функції плаценти на тлі багатоплідної вагітності також вказує нормальна концентрація ПЛ у групі вагітних із монохоріальною діамніотичною двійнею – $9,54 \pm 0,88$ мг/мл та дихоріальною діамніотичною двійнею – $9,28 \pm 0,95$ мг/мл із клінічно незначною різницею в групах порівняння у 2,80 % .

Достовірно значимих відмінностей у рівнях кортизолу у вагітних груп МД та ДД двоен також не виявлено, показники не відхилялися від нормативних значень відповідного строку гестації, складаючи $24,94 \pm 2,07$ нмоль/л при МД та $25,36 \pm 1,79$ нмоль/л при ДД двійнях та мали мінімальну відсоткову різницю груп на користь ДД двійні.

Для більш детальної оцінки ступеня і спрямованості взаємозв'язків між показниками гормональної функції плаценти із набором інших інтегральних параметрів, що відображають клінічний статус пацієнток на тлі багатоплідної вагітності, ми провели кореляційний аналіз (Spearman) у цілому за популяцією жінок, що вивчається.

У результаті проведеного дослідження взаємозв'язків між отриманими в ході експериментального обстеження вагітних та новонароджених параметрами та гормонами фетоплацентарного комплексу, ми отримали наступні дані кореляційного аналізу. Дуже слабкий зв'язок на рівні +0,18 та +0,21 був виявлений нами при збільшенні терміну гестації та ростом таких гормонів ФПК, як прогестерон і плацентарний лактоген. Про слабкий, проте достовірний зв'язок між терміном гестації та кортизолом і естріолом свідчать показники кореляції 0,402 та 0,447 відповідно, тобто, при багатоплідній вагітності більш достовірним буде прогресія в плазмі крові жінок саме цих гормональних маркерів із збільшенням строку вагітності порівняно з прогестероном та плацентарним лактогеном.

Зв'язок віку вагітних із рівнем основних гормонів ФПК у всіх випадках був негативним, у

випадку показників прогестерону, плацентарного лактогену та естріолу – дуже слабкий негативний зв'язок, а кортизолу – достовірно слабкий негативний зв'язок, тобто рівень гормонального фону ФПК не залежить від віку жінки.

Слабкий, проте достовірний кореляційний зв'язок ми отримали, вивчаючи такі показники, як STV 1 плода та прогестерон – на рівні 0,483. А зв'язок STV 2 плода та прогестерону виявився ще сильнішим і також достовірним – 0,58 (середній рівень зв'язку), тобто, показник короткої варіабельності другого плода більше залежить від рівня прогестерону, ніж показник короткої варіабельності першого плода, проте, в обох випадках є чіткий достовірний позитивний взаємозв'язок вищезазначених параметрів.

Що стосується інших гормонів ФПК, то для STV 1 плода зв'язок із кортизолом, плацентарним лактогеном та естріолом визначався як дуже слабкий позитивний. Для STV 2 плода кортизол та естріол демонстрували слабкий позитивний зв'язок, достовірний у випадку естріолу, а для плацентарного лактогену – дуже слабкий позитивний зв'язок. Отже, для другого плода при визначенні такого показника, як коротка варіабельність (STV), характерний позитивний зв'язок більшої сили з такими показниками ФПК, як прогестерон, кортизол та естріол порівняно з першим плодом.

Також виявлений негативний дуже слабкий зв'язок між усіма гормонами ФПК та пульсаційним індексом артерії пуповини першого плода. А от для другого плода цей зв'язок був позитивний, але також дуже слабкий для прогестерону, плацентарного лактогену та естріолу і слабкий для кортизолу (0,309). Таким чином, пульсаційний індекс артерії пуповини другого плода і особливо суттєво першого плода не залежать від гормональних показників ФПК, за винятком кортизолу у другого плода.

Систолю-діастолічне співвідношення артерії пуповини першого плода мало позитивний дуже слабкий зв'язок із гормонами ФПК, а у випадку кортизолу – слабкий негативний зв'язок. У другого плода систоло-діастолічне співвідношення артерії пуповини мало позитивний дуже слабкий зв'язок із такими гормонами ФПК, як прогестерон, естріол та плацентарний лактоген. Для кортизолу виявлений слабкий достовірний зв'язок на рівні 0,411. Отже, кортизол більш вагомо впливає на систоло-діастолічне співвідношення артерії пуповини другого плода.

Швидкість кровотоку по вені пуповини першого плода мала дуже слабкий негативний зв'язок із естріолом, слабкий негативний зв'язок із прогестероном і кортизолом (достовірно), а також негативний достовірний зв'язок середньої сили для плацентарного лактогену (-0,674). Швидкість кровотоку по вені пуповини другого плода мала слабкий негативний зв'язок із естріолом, дуже слабкий негативний зв'язок із прогестероном і дуже слабкий позитивний зв'язок із корти-

золом, а також негативний зв'язок середньої сили для плацентарного лактогену (-0,52). Тобто, швидкість кровотоку по вені пуповини як першого, так і другого плода, очевидно, не залежить від гормонального фону.

Пульсаційний індекс середньої мозкової артерії першого плода пов'язаний із прогестероном і естріолом дуже слабким негативним взаємозв'язком, із плацентарним лактогеном – дуже слабким позитивним зв'язком, а з кортизолом – достовірним слабким позитивним зв'язком на рівні 0,39. Пульсаційний індекс середньої мозкової артерії другого плода пов'язаний із прогестероном і естріолом слабким позитивним достовірним взаємозв'язком, із плацентарним лактогеном та кортизолом – дуже слабким позитивним зв'язком. Отже, у другого плода на пульсаційний індекс середньої мозкової артерії має певний вплив рівень гормонів ФПК, зокрема прогестерон і естріол, а в першого плода – кортизол.

Цереброплацентарне співвідношення першого плода мало дуже слабкий негативний зв'язок із плацентарним лактогеном та естріолом, дуже слабкий позитивний зв'язок із прогестероном і кортизолом. Цереброплацентарне співвідношення другого плода мало дуже слабкий позитивний зв'язок із плацентарним лактогеном та естріолом і слабкий позитивний зв'язок із прогестероном і кортизолом. Тобто, такі гормони, як прогестерон і кортизол більш суттєво впливають на цереброплацентарне співвідношення другого плода і значно меншою мірою першого плода. А плацентарний лактоген і естріол не продемонстрували значимого кореляційного зв'язку із цереброплацентарним співвідношенням як першого, так і другого плода.

Подібна динаміка зберігалася і у відношенні індексу амніотичної рідини та основних гормонів ФПК. Зв'язок негативного характеру дуже слабкої сили між прогестероном, естріолом та індексом амніотичної рідини зафіксовано для першого плода, а для плацентарного лактогену та кортизолу – дуже слабкий позитивний зв'язок. У другого плода індекс амніотичної рідини мав дуже слабкий позитивний зв'язок із плацентарним лактогеном, естріолом та кортизолом; дуже слабкий негативний зв'язок із прогестероном. Таким чином, суттєвого кореляційного зв'язку між гормонами ФПК та індексом амніотичної рідини нами не виявлено.

Простежується більш тісний зв'язок передбачуваної маси другого плода та рівня кортизолу – 0,447 (зв'язок позитивний слабкої сили). Для інших же гормонів фетоплацентарного комплексу (естріол, плацентарний лактоген, прогестерон) зв'язок хоча і був позитивний, проте сила зв'язку була дуже слабкою, тобто значного впливу вищезазначені гормони ФПК на передбачувану масу другого плода не справляють.

Систолю-діастолічне співвідношення у правій матковій артерії мало зв'язок слабкої сили з негативним знаком у відношенні прогестерону, естріолу та кортизолу і позитивним знаком у від-

ношенні плацентарного лактогену, що не є суттєвим кореляційним зв'язком для нашого дослідження впливу ФПК на показники доплерометричного обстеження.

Ми виявили позитивний зв'язок слабкої сили між бальним показником шкали Апгар першого новонародженого на першій хвилині та гормональними маркерами ФПК, причому достовірний кореляційний зв'язок був у кортизолу (0,497). У другого плода кореляційний зв'язок бального показника шкали Апгар та гормонів ФПК на першій хвилині був практично аналогічний, проте достовірності не виявлено. На п'ятій хвилині кореляційний зв'язок бального показника шкали Апгар першого плода та гормонів ФПК у прогестерону був позитивний середньої сили та достовірний (0,58), а естріолу, кортизолу та плацентарного лактогену – позитивний слабкої сили, достовірний тільки по відношенню до плацентарного лактогену (0,357). У другого плода кореляційний зв'язок бального показника шкали Апгар та гормонів ФПК на п'ятій хвилині був із позитивним знаком слабкої сили для усіх гормонів, окрім естріолу, де зв'язок був дуже слабким. Таким чином, ми можемо зробити висновок, що на стан першого новонародженого згідно з критеріями оцінки за шкалою Апгар більш значно впливають на першій хвилині кортизол, а на п'ятій хвилині – прогестерон, кортизол і плацентарний лактоген, про що свідчить виявлений нами рівень зв'язку і достовірність результату. На стан другого новонародженого згідно з критеріями оцінки за шкалою Апгар більш значно впливають на першій хвилині прогестерон і плацентарний лактоген, а на п'ятій хвилині суттєвого достовірного зв'язку між гормонами ФПК і бальним показником шкали Апгар не виявлено.

Маса першого плода більше залежала від кортизолу (зв'язок слабкої сили із знаком плюс на рівні 0,351). Інші гормони ФПК не продемонстрували суттєвого значення для маси плода, маючи дуже слабкий за силою зв'язок частіше зі знаком мінус. У другого плода маса тіла залежала більш суттєво від кортизолу (позитивний зв'язок слабкої сили на рівні 0,417) і частково естріолу (позитивний зв'язок дуже слабкої сили на рівні 0,209). Плацентарний лактоген і прогестерон не продемонстрували суттєвого значення для маси другого плода, маючи дуже слабкий за силою зв'язок із знаком мінус.

Ріст як першого, так і другого плода мав прямий зв'язок із рівнем кортизолу (дуже слабкої сили – 0,3 у першого плода і слабкої сили – 0,442 для другого плода). Плацентарний лактоген, прогестерон та естріол мали незначний вплив на ріст і першого і другого плода, що і проявилось у вигляді негативного, дуже слабого зв'язку між цими гормонами ФПК і ростом обох новонароджених, окрім естріолу другого плода, де дуже слабкий зв'язок був із знаком плюс.

Що стосується розміру пологової кровотрати, то схожа динаміка виявлена нами в таких

гормонів, як прогестерон, плацентарний лактоген – позитивний зв'язок дуже слабкої сили і для естріолу – позитивний зв'язок слабкої сили, тобто певна мінімальна значимість цих показників ФПК для наявної крововтрати присутня. А от кортизол продемонстрував негативний дуже слабкий зв'язок із ступенем крововтрати, що не має для нас суттєвого клінічного і прогностичного значення.

Слід зазначити, що при поділі жінок на підгрупи за типом хоріальності, щільність і достовірність кореляційних зв'язків істотно підвищувалася при МД.

Висновки

1. Аналізуючи отримані нами результати гормональної функції плаценти при багатоплідній вагітності, які свідчать про те, що дихоріальний тип плацентації більш сприятливий для перебігу вагітності і проявляється меншою кількістю ускладнень за даної вагітності порівняно з монохоріальним типом плацентації. Проте в нашому дослідженні монохоріальний тип плацентації характеризується досить високим рівнем компенсаторних можливостей гормоносинтетичної функції фетоплацентарного комплексу та відсутністю суттєвих відхилень у рівнях гормонів у крові вагітних.

2. Дослідження гормонального профілю фетоплацентарного комплексу вагітних із багатоплідною вагітністю підтвердило наявність хронічної плацентарної дисфункції. Кожна 3-тя вагітна з обох груп спостереження мала низькі рівні некон'югованого естріолу, кожна 4-та – прогестерону та кожна 5-та – плацентарного лактогену.

Література

1. Жарова А.А. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы при многоплодной беременности: автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук. – М., 2011. – 21с.
2. Плацентарная недостаточность / Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
3. A monochorionic diamniotic twin pregnancy requiring termination due to maternal anemia caused by bleeding from chronic abruption / A. Nagashima, S. Aoki, K. Seki [et al.] // Clin Case Rep. – 2016. – № 14 (4). – P. 320-322. doi: 10.1002/ccr3.494.
4. Aziz S. Twin births and their complications in women of low socioeconomic profile / S. Aziz, N. Soomro // J. Pak. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 62 (11). – P. 1204-1208.
5. Bendsorp A.J. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes / A.J. Bendsorp, C.W. Hukkelhoven, F. van der Veen // Fertil Steril. – 2016. – № 106 (2). – P. 371-377. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042.
6. Clinical characteristics of fetal and neonatal outcomes in twin pregnancy with preeclampsia in a retrospective case-control study: A STROBE-compliant article / T. Yuan, W. Wang, X.L. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – № 95 (43). – P. 5199.
7. Confined blood chimerism in a monochorionic dizygotic sex discordant twin pregnancy conceived after induced ovulation / A. Mayeur Le Bras, F. Petit, A. Benachi [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2016. – №106(4). – P. 298-303. doi: 10.1002/bdra.23457.
8. EP20.03: Single intrauterine demise of one fetus and the risk of neurologic morbidity in multiple pregnancy / C. Berceanu, R. Bohiltea, M. Cirstoiu [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Suppl 1. – P. 352. doi: 10.1002/uog.17073.
9. Fetal abnormalities leading to termination of twin pregnancies: the 17-year experience of a single medical center / Y. Melcer, R. Svirsky, Z. Vaknin [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – № 19. – P. 1-5.
10. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis / J.E. Norman, F. Mackenzie, P. Owen [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 2034-2040.
11. The association between maternal height and pregnancy outcomes in twin gestations / F. Tudela, S. Gupta, A. Rebarber [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – № 29 (23). – P. 3796-3799. doi: 10.3109/14767058.2016.1145649.
12. The prevalence of unplanned pregnancy ending in birth, associated factors, and health outcomes / J. Goossens, Y. Van Den Branden, L. Van der Sluys [et al.] // Hum Reprod. – 2016. DOI: 10.1093/humrep/dew266.
13. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / D.S. Santana, J.G. Cecatti, F.G. Surita [et al.] // Obstet Gynecol. – 2016. – № 127 (4). – P. 631-641. doi: 10.1097/AOG.0000000000001338.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПЛАЦЕНТАЦИИ

Е.В. Бабинчук

Резюме. Цель исследования: оценить клинко-прогностическую роль гормонального профиля фетоплацентарного комплекса при многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации.

Для проведения исследования было отобрано 114 пациенток с диагностированной многоплодной беременностью. Все наблюдения проводились на базе родильного отделения № 1 КП «Запорожский областной перинатальный центр» ЗОС в период с 2013 по 2015 годы. Диагноз многоплодной беременности устанавливали с помощью объективного исследования и подтверждали ультразвуковым исследованием. Все пациентки с многоплодной беременностью были разделены на две группы в зависимости от хоріальности: I группа – 49 (42,98 %) пациенток с монохоріальной двойней, которая включала моноамниотическую (6 женщин) и диамниотическую (43 человек); II группа – 65 (57,02 %) пациенток с дихоріальной диамниотической двойней, ведь именно хоріальность и амниотичность определяют ход беременности, ее последствия, перинатальную заболеваемость и смертность.

Полученные нами результаты гормональной функции плаценты при многоплодной беременности свидетельствуют о том, что дихоріальный тип плацентации более благоприятный для течения беременности и проявляется меньшим количеством осложнений при данной беременности по сравнению с монохоріальным типом плацента-

ции. Однако в нашем исследовании монохориальный тип плацентации характеризуется достаточно высоким уровнем компенсаторных возможностей гормоносинтетической функции фетоплацентарного комплекса и отсутствием существенных отклонений в уровнях гормонов в крови беременных женщин.

Исследование гормонального профиля фетоплацентарного комплекса беременных с многоплодной беременностью подтвердило наличие хронической плацентарной дисфункции. Каждая 3-я беременная из обеих групп наблюдения имела низкие уровни неконъюгированного эстриола, каждая 4-ая – прогестерона и каждая 5-ая – плацентарного лактогена.

Ключевые слова: монохориальная диамниотическая беременность, дихориальная диамниотическая беременность, фетоплацентарный комплекс, прогестерон, кортизол, эстриол, плацентарный лактоген.

FEATURES OF PLACENTA HORMONAL PROFILE IN MULTIPLE PREGNANCIES DEPENDING ON THE TYPE OF PLACENTATION

O.V. Babinchuk

Abstract. Objective: to evaluate the clinical and prognostic role of placenta hormonal profile in multiple pregnancies, depending on the type of placentation.

The study involved 114 patients diagnosed with multiple pregnancy. All observations were carried out in the maternity department №1 of ME «Regional perinatal center» ZRC during the period from 2013 to 2015 years. Diagnosis of multiple pregnancy was established by using an objective study and confirmed by ultrasound. All patients with multiple pregnancy were divided into 2 groups based on chorionic type: I group – 49 (42,98 %) patients with monochorionic twins, which included monoamniotic (6 women) and diamniotic (43 people); II group – 65 (57,02 %) patients with dichorionic diamniotic twins, because chorionic and amniotic type determines pregnancy development, perinatal morbidity and mortality.

Analyzing our results of hormonal function of the placenta in multiple pregnancies we indicated that such type of placentation as dichorionic diamniotic is more favorable for pregnancy and shows fewer complications in this pregnancy compared to monochorionic diamniotic type of placentation. However, in our study monochorionic diamniotic type of placentation is characterized by a high level of compensatory possibilities of synthetic hormone function placenta and the lack of significant variations in the levels of hormones in the blood of pregnant women.

Investigation of hormonal profile of fetoplacental complex in pregnant women with multiple pregnancy confirmed the presence of chronic placental dysfunction. Every third pregnant woman examined in both groups had low levels of unconjugated estriol, every fourth – of progesterone and every fifth – of placental lactogen.

Key words: monochorionic diamniotic twin pregnancy, dichorionic diamniotic twin pregnancy, fetoplacental complex, progesterone, cortisol, estriol, placental lactogen.

Zaporizhia State Medical University (Department of Obstetrics and Gynecology),
ME «Regional perinatal center» ZRC

Рецензент – д.мед.н. І.В. Каліновська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 7-15

Надійшла до редакції 01.02.2017 року