

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПЛОДА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Салов И.А.<sup>1</sup>, Аржаева И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: [inga\\_arzhaeva@mail.ru](mailto:inga_arzhaeva@mail.ru)

Проведено изучение патогенеза нарушения инициации сократительной деятельности матки при преждевременном излитии околоплодных вод с точки зрения особенностей метаболизма стероидных гормонов и изменения гормонального статуса плода. Было проведено комплексное обследование 193 пациенток с доношенной беременностью, находившихся в родильном отделении 1 городской клинической больницы г. Саратова в 2012-2013гг. Для выявления фетальной окситоциновой активности проведены исследования сыворотки пуповинной крови и амниотической жидкости у 40 доношенных плодов при беременности и во время родов. Определение концентрации окситоцина, прогестерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа. Установлено, что при преждевременном излитии околоплодных вод отсутствует биологическая готовность плода к родам, проявляющаяся повышением концентрации прогестерона, снижением концентрации кортизола, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата. Отмечено снижение концентрации окситоцина в плазме крови, снижение артерио-венозной разницы содержания окситоцина пуповинной крови, снижение окситотической активности околоплодных вод при преждевременном излитии околоплодных вод.

Ключевые слова: стероидные гормоны, беременные, околоплодные воды, преждевременное излитие околоплодных вод.

## CIRCUMSTANCES OF METABOLISM RATE OF STEROID HORMONES AND CHANGING HORMONAL STATUS OF A FETUS AT PREMATURE MOVING OF AMNIOTIC WATERS

Salov I.A.<sup>1</sup>, Arzhaeva I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B.Kazachya, 112), e-mail: [inga\\_arzhaeva@mail.ru](mailto:inga_arzhaeva@mail.ru)

Studying of pathogenesis violations of initiation of contraction activity of a uterus is carried out at premature moving of amniotic waters and features of a metabolism of steroid hormones and change of the hormonal status of a fetus. Complex research of 193 full-term pregnant patients, was conducted in 2012-2013 at maternity ward of first city clinical hospital of Saratov. Researches of serum of an umbilical blood and amniotic waters at pregnancy and at the time of pregnant were conducted at 40 full-term fetus for detection of fetal oxytocin activity. Determination of concentration of oxytocin, progesterone, estradiol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol was carried out with a method of the immunoferrmental analysis. Biological readiness of a fetus to childbirth that reveals increasing of concentration of a progesterone, and decreasing in concentration of a cortisol, estradiol, dehydroepiandrosterone sulfate, doesn't have at premature moving of amniotic waters. Decrease in concentration of oxytocin in plasma of blood, decrease in an arterio-venous difference of the maintenance of oxytocin of an umbilical blood, decrease in oxytocin activity of amniotic waters. is noted at premature moving of amniotic waters.

Keywords: steroid hormones, pregnant, amniotic waters, premature moving of amniotic waters.

Одним из актуальных вопросов современного акушерства является ведение родов при преждевременном излитии околоплодных вод (ПИОВ).

Частота разрыва плодного пузыря до начала родовой деятельности при доношенной беременности колеблется в широких пределах от 10 до 19,8%, не имея тенденции к снижению и за последние десятилетия увеличилась в 1,5-2 раза [1, 2, 3, 4].

ПИОВ часто приводит к повышению материнской и перинатальной заболеваемости, увеличению частоты гнойно-септических заболеваний родильниц и новорожденных. Ведение родов, особенно при длительности безводного промежутка более 12 часов, ассоциировано с повышенным риском развития инфекционных осложнений, как у матери, так и плода, аномалий родовой деятельности, травматизма мягких тканей родовых путей. Заболеваемость новорожденных при ПИОВ обусловлена внутриутробным инфицированием, вследствие длительного безводного промежутка и внутриутробной гипоксией плода [1, 2, 5, 6].

Следовательно, адекватная индукция родов при ПИОВ будет являться способом профилактики этих осложнений.

Существующие в настоящее время схемы родовозбуждения не редко оказываются неэффективными при данном гестационном осложнении. В родах часто возникают аномалии родовой деятельности, нарушения маточно-плацентарного кровотока, что приводит к росту частоты оперативных методов родоразрешения [2, 3, 4, 5].

Из вышеизложенного следует, что разработка методов индукции у пациенток с доношенной беременностью, осложненной ПИОВ, является актуальной проблемой практического акушерства.

**Цель исследования** – изучение патогенеза нарушения инициации сократительной деятельности матки (СДМ) при ПИОВ с точки зрения особенностей метаболизма стероидных гормонов и изменения гормонального статуса плода.

**Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное обследование 193 пациенток с доношенной беременностью, находившихся в родильном отделении 1 городской клинической больницы г. Саратова в 2012-2013 гг.

Из них в контрольную группу вошли 45 пациенток с физиологически протекающей доношенной беременностью. Основную группу составили 106 рожениц, течение родов у которых осложнилось ПИОВ. Группа сравнения представлена 42 пациентками со своевременным отхождением околоплодных вод (СИОВ). Пациентки обследованных групп были сопоставимы по возрасту, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу, а также по характеру течения настоящей беременности. Клинические методы включали общее стандартное обследование женщин накануне родов. Специализированные биохимические методы исследования проводились в конце беременности и в начале первого периода родов. С целью изучения взаимоотношений стероидов в системе мать-плацента-плод, уточнении роли плодового фактора в патогенезе нарушений инициации сократительной деятельности матки при ПИОВ и выявления гормональных процессов, протекающих в начале родового акта, проведен сравнительный анализ содержания стероидных гормонов в сыворотки крови

из локтевой вены женщин, артерии и вены пуповины доношенных плодов при физиологическом течении беременности, преждевременном и своевременном излитии околоплодных вод. Исследования выполнены 30 пациенткам, у которых произошли срочные роды путем операции кесарева сечения. Показаниями к операции явились: экстрагенитальная патология (9), рубец на матке (16), узкий таз (5).

Для выявления фетальной окситоциновой активности проведены исследования сыворотки пуповинной крови и амниотической жидкости у 40 доношенных плодов при беременности и во время родов.

Определение концентрации эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, кортизола, окситоцина проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты исследования содержания прогестерона (П) в сыворотки крови показали, что концентрация П в венозной крови была относительно высокой у пациенток с ПИОВ ( $137,64 \pm 27,18$  нг/мл) и достоверно не отличалась от таковой у женщин с физиологически протекающей доношенной беременностью ( $168,19 \pm 21,28$ ). Кроме того, при кесаревом сечении, проведенном при ПИОВ, концентрация П в крови вены ( $156,23 \pm 21,44$  нг/мл) и артерии ( $108,19 \pm 15,48$ ) пуповины была достоверно ниже, чем при операции, проведенной на фоне родовой деятельности и СИОВ, и также достоверно не отличалась от таковой при физиологически протекающей доношенной беременности –  $250,18 \pm 26,12$  и  $181,22 \pm 27,13$  нг/мл, что, возможно, связано со снижением потребности плода в П в результате отсутствия биологической готовности к родам при ПИОВ.

Как известно, прогестерон является предшественником кортизола, синтез которого осуществляется в том числе и корой надпочечников плода. При ПИОВ содержание кортизола (К) в сыворотки крови из локтевой вены матери, из артерии и вены пуповины достоверно ниже (ВП- $151,61$  нг/мл, АП- $165,41$  нг/мл), чем при СИОВ ( $218,20$  нг/мл,  $260,34$  нг/мл), что также свидетельствует об отсутствии биологической готовности плода к родам и объясняет отсутствие активации пусковых механизмов в инициации СДМ при ПИОВ.

Результаты исследования содержания эстрадиола (Э) в периферической и пуповинной крови выявили, что наименьшая концентрация гормона наблюдалась у пациенток основной и контрольной групп ( $8,73 \pm 2,87$  нг/мл против  $28,06 \pm 3,82$ ;  $21,18 \pm 2,10$ ), что является яркой иллюстрацией значимости Э в инициации и поддержании СДМ и объясняет отсутствие эффективной родовой деятельности при ПИОВ.

Метаболизм эстрадиола следует рассматривать в неразрывной связи с дегидроэпиандростероном сульфатом (ДЭАС), являющимся основным предшественником эстрогенов. Концентрация ДЭАС при ПИОВ была достоверно ниже, чем при СИОВ как в крови матери ( $0,63 \pm 0,21$  и  $1,32 \pm 0,22$ ), так и в вене ( $1,10 \pm 0,18$  и  $1,79 \pm 0,25$ ) и артерии ( $1,70 \pm 0,24$  и  $2,57 \pm 0,18$ ) пуповины.

Артерио-венозная разница при ПИОВ была ниже, чем при СИОВ. Полученные данные свидетельствуют о роли повышения синтеза и секреции ДЭАС плодом в активации СДМ и объясняет инертность матки при ПИОВ.

Как известно, наиболее сильным утеротропным веществом при беременности и в родах у человека является секретлируемый матерью и плодом нейропептид окситоцин (ОТ).

Самые низкие концентрации ОТ в материнской и плодовой крови отмечались при кесаревом сечении при ПИОВ, т.е. в условиях отсутствия родовой деятельности. Концентрация ОТ плазмы крови у пациенток основной группы была достоверно ниже, чем у пациенток группы сравнения и группы контроля ( $27,82 \pm 9,13$ , против –  $100,28 \pm 21,37$  и  $40,24 \pm 10,13$ ).

Кроме того, независимо от метода родоразрешения самая высокая концентрация ОТ регистрировалась в артерии пуповины, т.е. плод отдает в материнский кровоток ОТ больше, чем получает обратно. Достоверной разницы между содержанием ОТ в локтевой вене матери и вене пуповины не получено. Повышение концентрации плодового ОТ в материнской циркуляции, говорит о приуроченности этого к моменту родов. При этом наибольшая концентрация отмечается в артерии пуповины.

Интенсификацию выделения плодом ОТ при активации родовой деятельности можно проследить при сопоставлении средней артерио-венозной разницы содержания ОТ. Так, если при кесаревом сечении при ПИОВ она равнялась  $30,6 \pm 9,16$  нг/мл, то уже при самопроизвольных родах –  $135,81 \pm 17,80$  нг/мл, а при кесаревом сечении проведенным после начала родовой деятельности –  $156,39 \pm 16,68$  нг/мл.

Отмеченное увеличение уровня ОТ в АП у пациенток со срочными родами и высокая артерио-венозная разница плазменной концентрации ОТ в системе кровообращения плода во время родов, по-видимому, поддерживает переход гормона из плодового отсека в материнский.

Кроме того, **окситотическая активность околоплодных вод** при ПИОВ значительно ниже аналогичного показателя при самопроизвольных родах и кесаревом сечении после начала родовой деятельности при СИОВ. Так, околоплодные воды, собранные в течение самопроизвольных родов, имели среднюю концентрацию ОТ  $172 \pm 22,31$  пг/мл, у женщин, претерпевших кесарево сечение в родах, –  $131,82 \pm 28,96$  пг/мл. Это было

значительно выше аналогичного показателя ( $41,75 \pm 7,86$  пг/мл) у пациенток с ПИОВ. Следовательно, плод высвобождает заметные количества ОТ в амниотическую жидкость. Источником гормона в околоплодной среде может служить эмбриональная моча [4, 5, 6]. Однако также нельзя исключить и прямую утечку ОТ из пуповинного кровообращения в амниотическую жидкость, о чем свидетельствует более высокая концентрация пептида в крови АП, чем в околоплодных водах. Таким образом, у пациенток с ПИОВ, ввиду снижения выработки фетального ОТ, усугубляется функциональная неспособность системы «мать – плацента – плод» к спонтанному запуску СДМ.

#### **Выводы:**

1. При ПИОВ отсутствует биологическая готовность плода к родам, что проявляется гиперпрогестеронемией, гипокортизолемией, снижением концентрации ДЭАС и Э. В связи с чем в классической гормональной цепи родовозбуждения неполноценны ключевые фетальные звенья – К, ДЭАС. Совершенно очевидно, что в условиях дефицита кортикостероидов будет отсутствовать адекватная активация пусковых механизмов в инициации сократительной деятельности матки.
2. Повышение содержания П в крови является патогенетическим обоснованием для использования синтетических антигестагенов в индукции родов при ПИОВ.
3. При ПИОВ отмечается снижение концентрации ОТ в плазме крови, снижение средней артерио-венозной разницы содержания ОТ пуповинной крови, снижение окситотической активности околоплодных вод, что обуславливает затруднения в инициации и поддержании моторной функции матки и патогенетически объясняет необходимость использования окситоцина для индукции родовой деятельности при данном гестационном осложнении до 4 см цервикального открытия, пока не активизирован шеечно-гипофизарный рефлекс Фергюссона.

#### **Список литературы**

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1200 с.
2. Болотских В.М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке // Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». — М.: Медиабюро StatusPraesens, 2010 — 32 с.
3. Клинические лекции по акушерству и гинекологии/ Под ред. А.Н.Стрижакова, А.И.Давыдова, Л.Д.Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2000. – 379 с.

4. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов /О.Н. Максимович // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2006. - № 3(49). – С. 207–212.
5. Mercer В.М. Preterm premature rupture of membranes. / Mercer В.М // Obstet Gynecol. – 2003. – Vol.101, №1. – P. 178-193.
6. Mercer В.М. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management / Mercer В.М // Clin. Perinatol. – Dec. 2004. – Vol. 31, №4. – P. 765-782.

**Рецензенты:**

Рогожина И.Е., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.

Глухова Т.Н., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.