

© Г.Б. Бапаева

Международный Казахско-Турецкий
Университет им. Х.А. Ясави, г. Шымкент,
Республика Казахстан

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

■ В статье представлены данные результатов исследования диагностической значимости определения миоглобина в периферической крови и амниотической жидкости, фетального фибронектина в содержимом шейки матки у беременных женщин в прогнозировании преждевременных родов.

■ **Ключевые слова:** преждевременные роды; прогнозирование; миоглобин; фетальный фибронектин

Преждевременные роды остаются одной из актуальных проблем современного акушерства, так как определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости [1]. Немаловажное значение имеют психо-социальные, экономические, демографические аспекты проблемы недонашивания беременности, а также частота данной патологии, которая на протяжении последних 20 лет не имеет тенденции к снижению.

Все это указывает на необходимость всестороннего изучения проблемы преждевременных родов, поиска новых подходов к прогнозированию. К сожалению, анамнестические данные и клинические проявления не всегда в достаточной степени позволяют своевременно прогнозировать преждевременные роды. В связи с этим, исследователи, исходя из патогенетических механизмов, предлагают использовать в качестве маркеров преждевременных родов гормональные параметры – эстриол в слюне [6], иммунологические параметры – цитокины в амниотической жидкости и цервикальной слизи [7–9] и другие.

Как известно, в развитии преждевременных родов принимают участие материнские, плацентарные и плодовые факторы. На сегодняшний день роль плода в инициации родов, в том числе преждевременных, не вызывает сомнения. В связи с этим представляет интерес изучение диагностической значимости определения маркеров плодового происхождения в прогнозировании преждевременных родов.

С этой целью нами проведено обследование 132 беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе (группа риска по преждевременным родам) в динамике гестационного периода. Из них у 92 женщин наступило досрочное прерывание беременности в сроке гестации 22–37 недель (основная группа). В сравнительную группу вошли 40 женщин, беременность которых завершилась срочными родами.

Контрольную группу составили 48 женщин с физиологическим течением беременности. Из них – 30 женщин обследовано в I и II триместрах беременности (прерывание беременности по социальным показаниям) и 18 женщин с нормально протекающей беременностью при сроке 37–40 недель.

Беременным женщинам проведены общеклинические и специальные методы исследования, лабораторные методы определения миоглобина в периферической крови и амниотической жидкости, определение фетального фибронектина в цервикальном содержимом.

Вышеуказанные биохимические параметры выбраны нами в связи с тем, что, по данным литературы [2, 3], роль пускового фактора в возникновении родов может играть плодовый миоглобин, который появляется в результате централизации кровообращения плода, сопровождающейся редукцией кровотока в его скелетной мускулатуре. Плодовый миоглобин, стимулируя синтез простагландинов плодными оболочками, может способствовать началу родовой деятельности.

Плодовый фибронектин – белок экстрацеллюлярного матрикса фетальных оболочек, который присутствует в амниотической

жидкости и плацентарных экстрактах, он считается одним из информативных биохимических маркеров, определяемых в цервикагинальном содержимом.

Материалом для лабораторного исследования миоглобина служили венозная кровь матери, околоплодные воды, полученные путем амниоцентеза при проведении планового кесарева сечения и прерывании беременности по социальным показаниям (контрольная группа), непосредственно в родах (основная группа). Определение миоглобина в плазме и амниотической жидкости беременных женщин проведено иммуноферментным анализом с использованием тест-систем Cortez Diagnostics MYOGLOBIN.

Для количественного определения фетального фибронектина в содержимом шейки матки использована тест-система (Adeza Biomedical Fetal Fibronectin Enzyme Immunoassay). Забор анализов на фибронектин производился у беременных женщин с целыми околоплодными водами в сроке беременности 22–35 недель, так как в данные сроки гестации при физиологической беременности он практически не определяется в шейечно-влагалищном содержимом (менее 50 мкг/мл).

Возраст обследованных женщин колебался от 21 до 39 лет. Все обследованные женщины проживали в одинаковых климатогеографических условиях.

Изучение менструальной функции показало, что средний возраст наступления менархе в основной и сравнительной группах достоверно выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У беременных с привычным невынашиванием значительно чаще встречались нарушения менструальной функции по сравнению с беременными контрольной группы (26,0 % и 27,5 % против 6,3 %). Нарушения менструальной функции проявлялись в виде нерегулярных менструаций, альгодисменореи и гипоменструального синдрома. Средняя продолжительность менструального цикла у обследованных беременных женщин достоверно не различалась и составила в среднем в основной группе $27,0 \pm 0,5$ дней; в сравнительной группе – $27,2 \pm 0,5$ дней; в контрольной группе – $26,8 \pm 0,7$ дней.

Анализ детородной функции обследованных беременных женщин показал, что в сравнительной и основной группах среди повторно беременных встречается больше первородящих женщин по сравнению с контрольной группой (38,0 % и 37,5 % против 16,7 %). Акушерский анамнез у женщин с привычным невынашиванием отягощен наличием медицинских аборт (30,4 % и 27,5 %), самопроизвольных выкидышей (53,3 % и 42,5 %), преждевременных родов (38,3 % и 30,0 %).

Изучение гинекологического анамнеза пока-

зало, что у беременных с привычным невынашиванием чаще встречались воспалительные процессы, в том числе со стороны придатков и тела матки, эрозии шейки матки, кольпиты. Доброкачественные опухоли (миома матки и полип цервикального канала) имели место у женщин основной и сравнительной групп. Бесплодие в анамнезе было у 5,4 % женщин основной группы и 5,0 % сравнительной группы. В 1 случае (1,1 %) встречалась седловидная матка (основная группа).

Анализ соматического анамнеза выявил неблагоприятный преморбидный фон у женщин с привычным невынашиванием. У них чаще встречались такие экстрагенитальные заболевания, как: анемия, варикозное расширение вен, заболевания печени, эндемический зоб, заболевания мочевыводящих путей и различные инфекции.

Проведенные лабораторные исследования показали, что при физиологической беременности уровень миоглобина в периферической крови беременных женщин составляет в первом триместре – $18,5 \pm 1,7$ нг/мл; во втором триместре – $25,0 \pm 2,5$ нг/мл и в третьем триместре – $34,8 \pm 2,7$ нг/мл. В сравнительной группе содержание миоглобина составило соответственно – $32,4 \pm 2,9$ нг/мл; $35,6 \pm 2,7$ нг/мл и $57,2 \pm 3,4$ нг/мл.

В основной группе наблюдается достоверное повышение уровня миоглобина в периферической крови беременных женщин во всех сроках гестации по сравнению с контрольной и сравнительной группами ($p < 0,001$).

Содержание миоглобина в амниотической жидкости составило при преждевременных родах – $125,0 \pm 16,2$ нг/мл во II триместре и $111,8 \pm 13,6$ нг/мл – в III триместре беременности. При физиологической беременности данные показатели составили соответственно – $20,6 \pm 4,8$ нг/мл и $39,5 \pm 8,2$ нг/мл.

Известно, что миоглобин (гемсодержащий белок с молекулярной массой 17100 D) является одним из ключевых соединений, определяющих высокую интенсивность окислительного метаболизма в скелетной мышце и особенно в миокарде [4]. Он обладает способностью связываться с кислородом. Основная функция миоглобина – транспорт кислорода от гемоглобина к оксидазной системе мышечных клеток и поддержание оптимального кислородного градиента вблизи митохондрий [5]. Из-за отсутствия прочных связей с внутриклеточными структурами и небольшой молекулярной массы миоглобин может быстро выходить из мышечной клетки при ее повреждении в кровь и выводиться почками с мочой. По данным литературы [2,3], миоглобин в околоплодных водах имеет плодное происхождение. Поэтому установленное нами повышенное содержание миоглобина в амниотической жидкости

при досрочном прерывании беременности может свидетельствовать о внутриутробной гипоксии плода.

Анализ корреляционных связей между содержанием миоглобина в плазме и околоплодных водах у беременных женщин выявил положительную корреляционную зависимость ($r = 0,614$). Следовательно, по содержанию миоглобина в периферической крови можно косвенно судить о внутриутробном состоянии плода. Следует отметить, что при последующем анализе перинатальных исходов при преждевременных родах была установлена следующая закономерность. Так, при сравнении показателей миоглобина в периферической крови беременных женщин и состоянием плода при рождении установлено, что тяжелая степень асфиксии у новорожденных сопровождалась увеличением уровня миоглобина в крови матери в 1,3–1,5 раза по сравнению аналогичными параметрами при легкой степени асфиксии у новорожденных.

С целью уточнения диагностической значимости определения миоглобина был проведен трансгрессионный анализ уровня данного биохимического маркера в периферической крови у беременных основной и сравнительной групп. Анализ показал, что трансгрессия рядов распределения показателей миоглобина в первом триместре беременности высокая ($Tr = 85,9\%$), в то время как во втором триместре – относительно низкая ($Tr = 49,15\%$). Следовательно, определение уровня миоглобина в периферической крови беременных женщин во втором триместре является более значимым по сравнению с первым триместром беременности для прогнозирования преждевременных родов. Установлено, что при показателях миоглобина более 69,75 нг/мл (в 2,0 раза выше, чем в сравнительной группе и 2,8 раза – чем в контроле) можно с точностью до 91,3% судить о развитии преждевременных родов.

Для установления диагностической ценности определения плодового фибронектина произведен забор анализа из содержимого шейки матки у 92 из 132 беременных женщин с привычным невынашиванием. У 52 женщин в последующем произошли преждевременные роды, в связи с чем они были включены в основную группу. У 40 женщин беременность завершилась срочными родами, они были отнесены к сравнительной группе.

У 25 женщин группы риска по преждевременным родам исследование на наличие фибронектина проводилось без клинических симптомов угрожающих преждевременных родов, у 67 беременных женщин были отмечены признаки угрозы прерывания беременности.

При заборе анализа не использовались образцы от женщин с кровотечением, так как это могло привести к ложноположительным результатам; также сбор проводился до каких-либо манипуляций и обследований влагалища, которые могли спровоцировать высвобождение фетального фибронектина из плодных оболочек. Нами проведен количественный анализ на наличие данного биохимического маркера.

Результат считался отрицательным, если концентрация фетального фибронектина была менее 50 мкг/мл. При более высоких показателях данный тест считался положительным.

Проведенный анализ установил, что содержание плодового фибронектина при угрожающих преждевременных родах составляет $0,19 \pm 0,02$ мкг/мл; а при начинающихся – $1,27 \pm 0,09$ мкг/мл.

Установлено, что при показателях плодового фибронектина свыше 0,35 мкг/мл можно судить о развитии преждевременных родов с точностью до 90,6%.

Необходимо отметить, что имело место 5 ложноположительных тестов на наличие фибронектина в содержимом шейки матки и 1 ложноотрицательный тест. Ложноположительные тесты были связаны с наличием бактериального вагиноза у обследованных беременных женщин.

Прогностическая значимость для положительного теста составила 91,1%; а для отрицательного – 97,2%.

Следует сказать, что различными авторами [10] обсуждается вопрос о возможных механизмах появления фетального фибронектина в цервиковагинальном содержимом. Полагают, что трофобласт хориона во внеклеточном матриксе является важным источником нахождения фибронектина в цервико-вагинальном секрете.

Ввиду того, что фетальный фибронектин экспрессируется преимущественно в области нижнего сегмента, предполагается два возможных пути его появления в цервико-вагинальном секрете.

1-й путь – в результате повышения тонуса и сократительной способности матки возрастает механическое напряжение, происходят изменения со стороны шейки матки, разделение хориодецидуальной оболочки, что приводит к потере фетального фибронектина с ее поверхности и попаданию белка экстрацеллюлярного матрикса фетальных оболочек в шейечно-вагинальный секрет.

2-й путь – бактериальная инфекция восходящим путем попадает в децидуальную оболочку, развивается воспалительная реакция, бактерии и лейкоцитарная протеаза разрушают децидуальный и хорионический экстрацеллюлярный матрикс, в результате чего фибронектин появляется

во влагалище. Этот же воспалительный процесс обеспечивает локальный выброс цитокинов и простагландинов, происходит преждевременное созревание шейки матки, начинаются родовые схватки.

Таким образом, определение уровня миоглобина в периферической крови во втором триместре беременности и концентрации фетального фибронектина в содержимом шейки матки с 22 недель беременности можно использовать в качестве биохимических маркеров преждевременных родов.

Литература

1. Кулаков В.И., Мурашко Л.М. Преждевременные роды – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
2. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Мелконова К.Ю. Новые данные о роли плода в инициации родов // Акушерство и гинекология. – 1991. – №12. – С. 26–27.
3. Товкань С.В. Влияние миоглобина на инициацию преждевременных родов: Автореф. дисс. канд. мед.наук.- Ростов-на-Дону, 1994. – С. 19.
4. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы – Москва, 2002. – 287 с.
5. Руда М.Я., Поверенный А.М. Новые возможности диагностики инфаркта миокарда – исследование миоглобина в биологических жидкостях (методические рекомендации). – М. – 1989.

6. T.Murphy Goodwin. A role for estriol in human labor, term and preterm // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. Vol. 180, № 1. – P. 208–213.
7. Fortunato S.J. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996, Vol. 175, № 4. – P. 1057–1065.
8. Knofler M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998, Vol. 78, № 1. – P. 50–53.
9. Romero R. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991, Vol. 165, № 1. – P. 813.
10. Sibelle Y, Lwebuga-Mukasa J.S., Polomski L. et al. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix: Relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. // Am. Rev. Resp. Dis. 134: 134–140, 1986.

BIOCHEMICAL MARKERS OF PREMATURE BIRTH

Barayeva G.B.

■ **Summary:** In this article the results of the research of diagnostic importance of myoglobin determination in peripheral blood and amniotic fluid, fetal fibronectin examination in cervicovaginal composition contents of a pregnant woman are represented in prediction of premature birth.

■ **Key words:** premature birth; prediction; myoglobin; fetal fibronectin