ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ АМІНОЦУКРІВ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ

О.І.Шевченко, Г.В.Зайченко, І.А.Зупанець*, О.В.Грищенко, В.В.Пропіснова*, Г.В.Сторчак***

Харківська медична академія післядипломної освіти
Національний фармацевтичний університет*
Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна**

Ключові слова: невиношування вагітності; обмін аміноцукрів; ендогенний N-ацетилглюкозамін

Проведений аналіз можливих чинників мимовільного аборту. Запропонована теорія про можливу роль недостатності ендогенного глюкозаміну як однієї з причин невиношування вагітності. Представлені результати порівняльного визначення вмісту ендогенного N-ацетилглюкозаміну (загального, вільного та зв'язаного з білками) у сироватці крові 40 жінок зі спонтанними абортами, 40 вагітних з фізіологічною гестацією та 20 невагітних жінок-донорів. Вміст ендогенного N-ацетилглюкозаміну визначали за методикою, заснованою на взаємодії гексозамінових сполук з пара-диметиламінобензальдегідом у спиртовому середовищі. Встановлено зниження ендогенного загального і вільного N-ацетилглюкозаміну в ході фізіологічної гестації. Невиношування вагітності супроводжується значним зниженням рівня загального N-ацвтилглюкозаміну за рахунок зв'язаної з білками фракції, що може бути використано для діагностики загрози мимовільного аборту. Зниження рівня вільної фракції в ході гестації можна пояснити витратою N-ацетилглюкозаміну на побудову тканин ембріона, його провізорних органів і глікокаліксу ворсин хоріону.

Серед найважливіших проблем практичного акушерства одне з перших місць займає проблема невиношування вагітності. Мимовільний аборт відносять до основних видів акушерської патології. Частота викиднів складає від 15 до 20% від усіх бажаних вагітностей [2, 5].

З огляду на несприятливу демографічну обстановку в Україні, де темпи вимирання населення випереджають його приріст, ця проблема має дуже важливе медико-соціальне значення.

У світовій літературі останнім часом широко став використовуватися термін "звична втрата вагітності" (recurrent pregnancy loss), що обумовлено тим фактом, що в 75% випадків спочатку відбувається загибель ембріона і тільки потім з'являються клінічні прояви загрози переривання вагітності чи відбувається мимовільний викидень [5].

Етіологія невиношування різноманітна і в теперішній час не існує її повної класифікації, тому що проблематичним є звести в єдиній системі різні причини і фактори, що призводять до переривання вагітності. Мимовільні аборти найчастіше є наслідком не однієї, а цілої групи причин, які діють одномиттєво або послідовно.

У сучасній репродуктології прийнято виділяти декілька провідних етіологічних чинників звичної втрати вагітності: генетичні, ендокринні, імунологічні, інфекційні, тромбофілічні, анатомічні [5, 15].

Визначення етіології звичної втрати вагітності є надзвичайно важливим основним питанням також і з практичної точки зору. Знаючи причини і розуміючи патогенез переривання вагітності, можна більш вдало проводити патогенетичне лікування. Ще 10 років тому вважалось, що найбільш частою причиною переривання вагітності є ендокринні порушення в організмі матері, викликані найчастіше гіпофункцією яєчників. Вважалося, що дефіцит прогестерону веде до неповноцінної секреторної трансформації ендометрію, у результаті якої неможлива повноцінна імплантація плодового яйця і яка викликає переривання вагітності. Однією з характеристик гіпофункції яєчників, заснованій на тестах функціональної діагностики, була неповноцінна лютеїнова фаза, а також чергування овуляторних циклів з ановуляторними.

О.І.Шевченко — канд. мед. наук, доцент кафедри перинатології та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Г.В.Зайченко — канд. мед. наук, доцент кафедри клініної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Г.В.Сторчак — канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету фундаментальної медицини Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна

Таблиця

Показники N-ацетилглюкозаміну в сироватці крові обстежених груп жінок (ммоль/л)

Клінічні групи	N-ацетилглюкозамін		
	загальний	вільний	зв'язаний з білками
Невагітні жінки (п=20)	5,30±0,67	1,75±0,22	3,56±0,48
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності (п=40)	4,53±0,69	1,16±0,21*	3,37±0,48
Вагітні з невиношуванням вагітності (п=40)	2,79±0,49*,**	0,84±0,15*,**	1,95±0,34*,**

Примітки:
1) * — відмінність від показників у групі невагітних донорів статистично вірогідна (p<0,05);
2) ** — відмінність від показників у групі вагітних з фізіологічним перебігом гестації статистично вірогідна (p<0,05).

Термін "недостатність лютеїнової фази" використовується при морфологічній оцінці ендометрію в постовуляторний період, частіше наприкінці менструального циклу. Визначення невідповідності морфологічних змін ендометрію дню менструального циклу дозволяє установити такий діагноз. Більш точно морфологічно встановити недостатність лютеїнової фази можна тільки на третій і більше день після точної дати овуляції [7, 9, 12, 14, 17].

Однак біопсія ендометрію при морфологічному дослідженні п'ятьма різними патологами виявила п'ять різних інтерпретацій, що веде до різного тлумачення цих результатів клініцистами і, природно, призначення різної терапії. Причому повторна оцінка "сліпим методом" тим же патоморфологом своїх власних попередніх результатів дала тільки 25% таких же інтерпретацій [16]. Було виявлено, що в жінок з непорушеною репродуктивною функцією зроблена біопсія ендометрію показала в 51,4% спостережень неповноцінність лютеїнової фази в одному менструальному циклі та у 26,7% спостережень — у наступному менструальному циклі [8]. В результаті численних експериментальних і клінічних спостережень було доведено, що недостатність жовтого тіла не відіграє великої ролі в перериванні вагітності, і навіть видалення жовтого тіла не завжди приводить до її переривання [6]. Це пов'язано з тим, що при вагітності жовте тіло — не монопольне джерело прогестерону, воно також виробляється надниркoвими залозами, хоріоном, а надалі і плацентою [10].

Дослідження з визначення рівня прогестерону в жінок з мимовільними абортами показали, що інформаційна цінність діагностики неповноцінної лютеїнової фази за рівнем прогестерону не краще, ніж при морфологічному дослідженні ендометрію [11, 13].

Таким чином, навіть якщо неповноцінність лютеїнової фази не зв'язана з рівнем прогестерону у жінок з невиношуванням вагітності, то механізм переривання вагітності тісно пов'язаний з тими змінами, що відбуваються в ендометрії в результаті порушення процесів секреторної трансформації, обумовленої недостатністю продукції чи неадекватністю реакції органа-мішені на прогестерон.

В ендометрії спостерігається недорозвинення строми, судин, залоз, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, що веде до неадекватного розвитку плодового яйця і, як результат, до мимовільного аборту [5].

Наведені дані свідчать про те, що неповноцінність лютеїнової фази не часто є причиною викидня, вона може бути обумовлена й іншими порушеннями, які не можна усунути при вагітності тільки препаратами прогестерону.

На нашу думку, не останню роль у патогенезі невиношування вагітності може відігравати порушення обміну аміноцукрів. Вуглеводи як компоненти живої тканини давно привертають увагу дослідників і якщо раніше їх розглядали як винятково енергетичний матеріал, то останнім часом установлено, що багато з них виконують насамперед захисну функцію, а також беруть участь у біосинтезі колагену і сполучної тканини.

Глюкозамін — аміноцукор, який найбільш часто зустрічається у природі. Він міститься в поліцукрах (хітині, гепарині та ін.), глікопротеїнах, глікозаміногліканах, входить до складу біологічних мембран і сполучної тканини, але рідко зустрічається у вільній формі.

Незважаючи на широке розповсюдження глюкозаміну в біологічних системах, його роль у більшості випадків неясна, не систематизовані дані про його фізіологічне значення в організмі [3].

Однак відомо, що ендогенний глюкозамін є складовою частиною сполучної тканини міометрія, стінок судин, мембран слизових оболонок і швидко регенеруючих тканин [1].

Метою нашого дослідження був аналіз можливих причин мимовільних абортів, розробка раціональної діагностичної програми із визначення ризику невиношування вагітності шляхом визначення в сироватці крові вагітних концентрації ендогенного N-ацетилглюкозаміну.

Матеріали та методи

Проведено дослідження сироватки крові для визначення рівня ендогенного зв'язаного, вільного і загального N-ацетилглюкозаміну в 40 жінок з мимовільними абортами у терміні вагітності від 4 до 12 тижнів, у 40 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності в ті ж терміни, а також у 20 здорових жінок-донорів.

Ендогенний N-ацетилглюкозамін визначався в крові за методикою І.А.Зупанця, С.М.Дроговоз і співавт. (1996) [4]. Метод визначення заснований на взає-

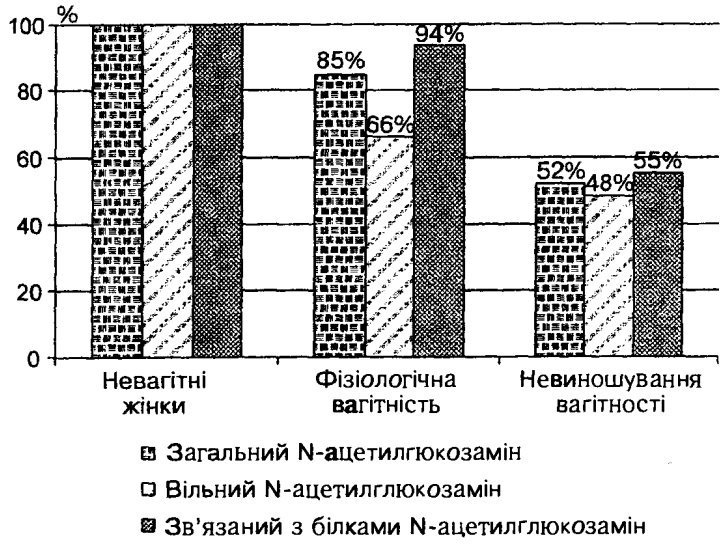

Рис. Динаміка вмісту фракцій N-ацетилглюкозаміну при фізіологічній гестації, ускладненій невиношуванням (%)

модії гексозамінових сполук з пара-диметиламінобензальдегідом у спиртовому середовищі. Концентрація ендогенного N-ацетилглюкозаміну визначалася спектрофотометрично за насиченістю рожевого розчину, що утворився.

Результати та їх обговорення

Дослідження сироватки крові дозволило провести порівняльний аналіз концентрацій ендогенного загального, вільного і зв'язаного N-ацетилглюкозаміну у пацієнток з фізіологічним перебігом гестації і при її невиношуванні (табл.).

Установлено, що при фізіологічній гестації зниження рівня ендогенного N-ацетилглюкозаміну відбувалося за рахунок вільної фракції на 34%, у меншому ступені відбувалося зниження зв'язаного N-ацетилглюкозаміну на 6%, що в результаті дало зниження загального N-ацетилглюкозаміну на 15%.

Невиношування вагітності супроводжувалося вірогідно більш вираженим зниженням рівнів ендогенного N-ацетилглюкозаміну: вільної фракції на 52% у порівнянні з невагітними і на 18% у порівнянні з фізіологічною гестацією; зв'язаної фракції — на 45% у порівнянні з невагітними і на 39% у порівнянні з фізіологічною гестацією. Відповідно невиношування вагітності супроводжується зниженням загального N-ацетилглюкозаміну на 48% у порівнянні з невагітними і на 33% у порівнянні з нормальною вагітністю (рис.).

Установлено, що вільний N-ацетилглюкозамін є матеріалом для синтезу сполучної тканини. Таким чином, зниження його рівня в ході гестації можна пояснити витратою N-ацетилглюкозаміну на побудову тканин ембріона, його провізорних органів і глікокаліксу ворсин хоріона. Невиношування вагітності супроводжується ушкодженнями глікокаліксу ворсин хоріона, і можливо, зниження рівня вільного N-ацетилглюкозаміну пов'язане з підвищеною потребою внаслідок компенсаторно-відбудовних процесів. Зв'язаний з білками N-ацетилглюкозамін є маркером руйнування тканин. При фізіологічній вагітності зниження рівня зв'язаного N-ацетилглюкозаміну у нашому експерименті не перевищувало 6% і було статистично невірогідним, у той час як невиношування вагітності супроводжувалося значним (на 39%) зниженням, що відбиває дистрофічні процеси, які відбуваються у трофобласті при невиношуванні.

ВИСНОВКИ

1. Достовірне зниження загального ендогенного і вільного N-ацетилглюкозаміну в ході фізіологічної гестації відбиває підвищені потреби в N-ацетилглюкозаміні під час вагітності.

2. Невиношування вагітності супроводжується значним зниженням загального N-ацетилглюкозаміну, переважно за рахунок зв'язаної з білками фракції, що відбиває перевагу деструктивних процесів при даному виді патології і вимагає подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. — М.: Медицина, 1999. — С. 312, 719-723.*
2. *Дубосарська З.М., Дука Ю.М., Гончаренко В.М., Попова А.Д. 50/ / Клінічна фармація. — 2003. — Т. 7, №3. — С. 21-23.*
3. *Зупанец И.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1993. — 90 с.*
4. *Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Марван Мансур и др. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале. — Информационное письмо "Фармация". — Х., 1996. — Вып. 3. — 4 с.*
5. *Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х., 2003. — 304 с.*
6. *Botella-Lusia J. Endocrinology of women Philadelphia: Saunders. — 1973. — 304 p.*
7. *Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. et al. //Int. J. Fert. — 1989. — Vol. 34. — P. 188-193.*
8. *Davis O.K., Berkley A.S. //Fertil. Steril. — 1989. — Vol. 51. — P. 582.*

9. *Hirama Y., Ochiai K. //Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 63, №5. — P. 984-988.*
10. *Jones G.S. //Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 54, №1. — P. 21-26.*
11. *Jordan J., Craing K. //Fertil. Steril. — 1994. — Vol. 62. — P. 54.*
12. *Kresanov J., Nikkanen V., Klem P. //Am. Chir. Gynaecol. Supplementum. — 1994. — Vol. 208. — P. 33-39.*
13. *Li N.C., Dockery P. //Fertil. Steril. — 1989. — Vol. 51. — 759 p.*
14. *Noyes R.W., Hertig A.T.R., Rock J. //Am. J. Obstet. Gynaecol. — 1975. — Vol. 122, №2. — P. 262-263.*
15. *Scott J.R., Rote N., Branch D. //Obstet. Gynaecol. — 1987. — №70. — P. 645.*
16. *Scott R.T., Synder R.R. //Fertil. Steril. — 1988. — Vol. 50. — P. 888.*
17. *Wakim N.G., Kim K., Nordlund D.J. et al. //Intern. J. of Fertil. — 1991. — Vol. 36, №3. — P. 162-166.*

Адреса для листування: 61176, м. Харків,
вул. Корчагінців, 58. Тел. (057) 710-59-80.
Харківська медична академія післядипломної освіти

Надійшла до редакції 20.02.2004 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату **"Флемоксин солютаб"** (табл. по 250 мг) виробництва "Yamanouchi Europe B.V.", Нідерланди

Хворій 6 років з діагнозом лакунарна ангіна був призначений флемоксин солютаб (перорально по 250 мг 3 рази на добу). Через добу після початку лікування у неї на шкірі з'явилися плямисто-папульозні висипання, окремі елементи геморагічної висипки. Був встановлений діагноз гострої кропив'янки. Препарат був відмінений. Для корекції стану пацієнтки були призначені дексазон, димедрол, ентеросгель, кларитин, мезим-форте. Хвора виписана на 10-й день лікування з одужанням.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від ДКЛ №2 м. Києва.

Про побічну дію препарату **"Кордарон"** (табл. по 200 мг) виробництва "Sanofi-Winthrop", Франція

Хворій 65 років з діагнозом ІХС, кардіосклероз, миготлива аритмія (пароксизмальна форма) був призначений кордарон (перорально по 200 мг 4 рази на добу). На сьому добу після початку прийому препарату у неї розвинулись алергічна реакція у вигляді кропив'янки та короткочасна втрата свідомості. Хвора була доставлена в алергологічне відділення, де був поставлений діагноз медикаментозної алергії з клінічними проявами анафілактичного шоку. Одночасно приймала аспекард, ренітек. Кордарон був відмінений. Хворій призначена медикаментозна терапія із застосуванням адреналіну, дексаметазону, телфасту. На другий день після початку медикаментозного лікування клінічні прояви ускладнення зникли. З анамнезу відомо, що хвора раніше вже одержувала кордарон, але небажана реакція не відмічалася. Подібна реакція виникала у хворої після прийому пеніциліну, вітаміну B_6, анальгіну.

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.