

Особливості гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі

Н.Ю. Бисага

Ужгородський національний університет

Мета дослідження: вивчення гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки (ШМ) в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено клініко-статистичний аналіз гормонального статусу 100 жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі. За ознаками виявленої патології ШМ під час кольпоскопічного обстеження жінки були розподілені на дві групи: 100 вагітних, у яких кольпоскопічно та цитологічно ознак патології ШМ не виявлено, увійшли до контрольної групи, і 100 жінок, які мали патологію ШМ, увійшли до основної групи.

Результати. У дослідженні було вивчено гормональні взаємовідношення у системі мати–плацента–плід, а саме – рівень таких гормонів, як естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген. Гормональні зміни в організмі вагітної та зменшення імунореактивності зумовлюють небажану стимуляцію вже існуючих доброякісних фонових гіперпластичних процесів ШМ.

Заключення. Визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу є важливим моментом у своєчасній діагностиці порушень функціонування у системі мати–плацента–плід.

Ключові слова: гормональний статус, плацента, шийка матки, фетоплацентарний комплекс.

Стан репродуктивного здоров'я жінок є найважливішою характеристикою розвитку суспільства [3, 4]. Від рівня здоров'я жінок залежить здоров'я нових поколінь [2, 6]. В Україні, найбільшій за територією країні Європи, незважаючи на економічні труднощі питання здоров'я жінок залишається пріоритетним. У часи незалежності в Україні відбуваються серйозні політичні, економічні та соціальні реформи, що, безумовно, провокує виникнення як кризових ситуацій в соціально-економічному житті країни, так і зміни моральних цінностей та пріоритетів, призводячи до загострення соціальних проблем у суспільстві. Усе це зумовлює погіршення умов життя більшості населення [1, 5], що спричиняє зростання захворюваності і смертності, а відтак стає причиною розвитку демографічної кризи. Саме тому зміцнення здоров'я і вдосконалення системи його охорони знаходить відображення в національних та офіційних документах ВООЗ як світова проблема.

Серед різних чинників ризику невиношування вагітності все більшого значення набувають гінекологічні захворювання, особливо патологія шийки матки (ШМ). Успіхи сучасної ендокринології на сьогодні створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи і забезпечили можливість глибшого осмислення механізмів невиношування вагітності на тлі різних патологічних змін ШМ. Останніми роками у структурі генітальної патології провідне місце посідають різні патологічні зміни ШМ, діагностика і лікування яких на сучасному етапі приводять до серйозних труднощів, особливо у ранні терміни вагітності. У той самий час вагітні з патологією ШМ мають підвищений ризик розвитку різних акушерських і перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Патологія ШМ – найбільш поширене захворювання серед жіночого населення. Патологічні зміни епітелію ШМ завжди супроводжуються розвитком клінічно вираженого доброякісного фонового процесу. Вагітність та патологія ШМ мають взаємний негативний вплив. Гормональні зміни в організмі вагітної та зменшення імунореактивності зумовлюють небажану стимуляцію вже існуючих доброякісних фонових гіперпластичних процесів у ШМ, що у свою чергу може призвести до розвитку передракових станів та раку ШМ.

Мета дослідження: вивчення гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією ШМ в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-статистичний аналіз гормонального статусу 100 жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі. За ознаками виявленої патології ШМ під час кольпоскопічного обстеження жінки були розподілені на дві групи: 100 вагітних, у яких кольпоскопічно та цитологічно ознак патології ШМ не виявлено, увійшли до контрольної групи, і 100 жінок, які мали патологію ШМ, увійшли до основної групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження дозволили встановити істинну частоту і структуру порушень репродуктивного здоров'я (ПРЗ) у жительок різних регіонів України [2, 3, 6]. Найчастішими ПРЗ є (у мешканок міста і села): хронічні запальні захворювання статевих органів – 82 і 68% відповідно, екстрагенітальна патологія – 61 і 63%, порушення менструального циклу – 34 і 21%, аборти – 65 і 77,6%, порушення сексуального здоров'я – 31 і 20%, передракові та онкологічні захворювання – 19 і 26%, перинатальні порушення – 12 і 18%, вторинна безплідність – 9 і 6% відповідно [2, 5, 6].

У механізмах успішного настання, перебігу та завершення вагітності основна роль належить низці гормонів, серед яких відомі стероїди, а саме – прогестерон, що є головним протектором (від лат. protector – захист, прикриття) вагітності. У виробленні стероїдних гормонів під час вагітності беруть участь [8]:

- плацента, яка перетворюється у «лабораторію», продукує всі гормони та інші біологічно активні речовини, що необхідні для розвитку фізіологічної вагітності;
- кора надниркових залоз плода;
- печінка плода, у якій виробляється холестерол, що надходить у кров. Ембріональна печінка має дуже активну ферментну систему 16- α -гідроксилази. Материнський холестерол проникає до плода у незначній кількості;
- мозок плода (виробляє прогестерон);
- кора надниркових залоз матері продукує дегідроепіандростерон (попередник естрогену та естрадіолу) і кортизол, який метаболізується у кортизон та холестерол ліпопротеїдів низької щільності, що перетворюється у прогестерон.

До 7 тиж гестації джерелом прогестерону є жовте тіло яєчника. З перших тижнів вагітності вміст гормону перевищує його рівень у II фазі менструального циклу. Для забезпечення повноцінної овуляції необхідно 10 нг/мл прогестерону, на 5-й день вагітності його рівень підвищується до 25 нг/мл, а під

кінець 28 тиж – до 130 нг/мл. До 5–7-го тижня функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Плацента до того часу морфологічно та функціонально незріла і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання з'являються частіше за все саме у 5–7 тиж. Друге, більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8–9 тиж, а за недостатності лютетінової фази – раніше цього терміну. Необхідний для підтримання вагітності його рівень плацента забезпечує у більш пізні терміни (10–12 тиж). У ці терміни вміст прогестерону у тканинах міометрія у 3 рази вищий, ніж у плазмі крові матері [8].

Після 10-го тижня рівень прогестерону починає підвищуватися, гормон надходить у материнський кровотік. Внесок плода у синтез прогестерону незначний. У децидуальній слизовій оболонці та оболонках плодового міхура також синтезується і метаболізується цей гормон.

Найбільш часто вагітність переривається при ендокринних формах невиношування у терміни 7–9 тиж – до 12 тиж. Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласт) і характерні для неї зниження продукції прогестерону називають «лютеоплацентарною зміною (зсувом)» [7]. Відомо, що вміст прогестерону у плазмі крові у жінок із фізіологічною вагітністю у 2 рази вищий, у тканинах матки у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону та естрадіолу у цитозольних і ядерних фракціях значно вища, ніж при невиношуванні [11].

До гіпофізарних гонадотропних гормонів у плаценті належить хоріонічний гонадотропін (гормон вагітності), хоріонічний соматоматотропін, хоріонічний тиреотропін, плацентарний кортикотропін, гонадотропний рилізінг-гормон, тиреотропний рилізінг-гормон і соматостатин.

Контроль гормонопродукувальної функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і багатьма факторами росту [9, 10]. Отже, плацента перетворюється у самостійний гормонопродукувальний орган. Тільки в останні роки стало відомо, що прогестерон продукується також і мозком плода.

Прогестерон виробляється локально, однак до його дії чутливі дуже багато тканин жіночого організму, у яких визначаються рецептори до нього: ендометрій, міометрій, преовуляторні і лютетізовані гранульозні клітини, жовте тіло, яєчники, грудні залози, тимус, кістки, бронхи, легені, підшлункова залоза, мозок [7, 8]. Його метаболіти зумовлюють гіпертермію, яка у II фазі спостерігається у перші 100 днів вагітності, поки функціонує жовте тіло. Далі показник ректальної температури не може бути маркером прогестеронової насиченості, можливо, тому, що прогестерон, який секретується плацентою, швидко піддається метаболізму, і його циркулюючі одиниці залишаються дуже невеликими. Однак за наявності різних запальних процесів органів малого таза, у тому числі і патології ШМ, порушується синтез прогестерону через слабкість функціонування лютетінової фази.

Низький вміст ендогенного прогестерону на ранніх термінах гестації призводить до розвитку прогестеронзалежних клінічних проблем вагітності:

- мимовільний звичайний викидень;
- передчасні пологи;
- звичне невиношування;

– гіпертензія вагітних (пreekлампсія) – порушення гестації з порушенням матково-плацентарного кровообігу, що спричинює розвиток первинної плацентарної дисфункції.

Із 7-ї доби вагітності відзначається зростання концентрацій хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ) та прогестерону, естрогени синтезуються переважно комплексом плацента–плід з метаболітів холестерину матері, а їхня продукція в нормі неухильно збільшується. Це забезпечує ріст і розвиток матки, регуляцію біохімічних процесів у міометрії, збільшення активності ферментних систем, підвищення енергетичного обміну, накопичення глікогену та АТФ.

Плацентарний лактоген (ПЛ) утворюється синцитіотрофобластом плаценти з 5–6-го тижня вагітності (90% ПЛ перебуває у плазмі вагітної і 10% – в амніотичній рідині), і його максимальна концентрація визначається на 36–37-у тижні вагітності, потім його рівень стабілізується і починає знижуватись з 40–41-го тижня вагітності. Концентрація ПЛ прямо корелює з масою плода і різко зростає у разі захворювання нирок у матері.

Ендокринологічні методи обстеження включали вивчення гормональних взаємовідношень в системі мати–плацента–плід. При цьому досліджували рівень таких гормонів, як естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген. Дослідження гормонів проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Roche Diagnostics» (Швейцарія); DRG (Німеччина).

Результати проведених досліджень гормональної функції плаценти свідчать про її порушення, починаючи з 22–24-го тижня, у достовірно більшій кількості жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі порівняно із контрольною групою. Рівень прогестерону становив у жінок основної групи у 22–24 тиж $38,2 \pm 1,3$ нг/мл проти $46,2 \pm 1,5$ нг/мл у контрольній ($p < 0,05$); у 28–30 тиж – $109,3 \pm 2,2$ нг/мл проти $122,4 \pm 4,4$ нг/мл у контрольній ($p < 0,05$) та у 34–36 тиж – $335,5 \pm 3,5$ нг/мл проти $358,7 \pm 3,1$ нг/мл ($p < 0,05$).

Важливим показником стану плода є рівень естріолу, більшість якого є продуктом фетоплацентарного комплексу, що утворюється з попередника 16-альфа-гідроксидигідроепіандростерона, який синтезується у надниркових залозах плода і трансформується в естріол печінкою плода та плацентою. Нормальний рівень синтезу цього гормону є показником повноцінного функціонування фетоплацентарного комплексу та задовільного стану плода. За нормального розвитку плода синтез естріолу поступово наростає, досягаючи максимуму на 36-у тижні вагітності. Поступовий моніторинг рівня естріолу при вагітності високого ризику має велике клінічне значення, оскільки дозволяє вчасно діагностувати загрозливий стан плода та проводити своєчасно профілактично-лікувальні заходи. Постійно низькі рівні естріолу чи раптове різке його зниження передбачає виникнення порушень функціонального стану плода. Отримані результати свідчать, що у жінок із доброякісною патологією ШМ в анамнезі спостерігається достовірно нижче, ніж у контрольній групі, значення рівня естріолу в крові у динаміці вагітності: у 22–24 тиж – $10,5 \pm 1,3$ нг/мл проти $15,7 \pm 1,2$ нг/мл у контрольній групі ($p < 0,05$); у 28–30 тиж – $14,4 \pm 1,2$ нг/мл проти $19,3 \pm 1,3$ нг/мл у контролі ($p < 0,05$) та у 34–36 тиж – $21,3 \pm 1,3$ нг/мл проти $27,3 \pm 1,3$ нг/мл у контролі ($p < 0,05$).

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) – глікопротеїновий гормон, що синтезується плацентою та містить 2 субодиниці: альфа і бета. Біологічна роль цього гормону полягає у збереженні жовтого тіла у перші тижні вагітності, а в майбутньому він стимулює продукцію стероїдних гормонів клітинами плаценти. Під час дослідження рівня ХГ у жінок основної групи привертає увагу достовірне зниження його синтезу у порівнянні з контролем: у 8–9 тиж рівень його становив відповідно $136 566 \pm 0,353$ мМО/мл в основній проти $149 390 \pm 0,278$ мМО/мл у контролі ($p < 0,05$); у 12–13 тиж – $181 345 \pm 0,153$ мМО/мл проти $192 354 \pm 0,134$ мМО/мл у контролі ($p < 0,05$); у 17–18 тиж – $48 144 \pm 0,235$ мМО/мл в основній групі проти $55 266 \pm 0,195$ мМО/мл у контролі ($p < 0,05$).

Важливим маркером гормональної функції системи мати–плацента–плід є плацентарний лактоген – поліпептид, який володіє лактотропною, соматотропною та лютетотропною активністю. Починаючи з перших тижнів вагітності і до моменту пологів, гормони фетоплацентарного комплексу здійснюють складний корелятивний зв'язок між організмами матері і плода. Плацентарний лактоген регулює метаболічні процеси в організмі матері, що спрямовані на забезпечення росту і розвитку плода. У зв'язку з цим гормональні дослідження на будь-якому етапі вагітності можуть слугувати діагностичним тестом для оцінювання функції плаценти і стану плода.

Моніторингування рівня плацентарного лактогену здійснювали у термін у 22–24 тиж: в основній групі – $3,0 \pm 0,3$ мг/л, що було достовірно нижче, ніж у контролі – $3,8 \pm 0,2$ мг/л ($p < 0,05$). Така сама тенденція зберігалася і далі: у 28–30 тиж у жінок із доброякісною патологією ШІМ в анамнезі рівень плацентарного лактогену становив $4,4 \pm 0,3$ мг/л проти $5,2 \pm 0,2$ мг/л у контролі ($p < 0,05$); у 34–36 тиж – $8,2 \pm 0,3$ мг/л в основній групі проти $8,8 \pm 0,3$ мг/л у контрольній ($p < 0,05$).

Відомо, що гормональна функція плаценти визначає прогноз та наслідки розродження. Уже у передімплантаційний період на стадії бластоцисти зародкові клітини секретують прогестерон, естрадіол та хоріонічний гонадотропін, що мають велике значення для нідації плідного яйця.

У процесі органогенезу гормональна активність плаценти зростає, що забезпечує кореляцію складних адаптаційних відносин в організмі матері та плода. Як засвідчили результати досліджень, у жінок із доброякісною патологією ШІМ в анамнезі зниження рівня прогестерону порівняно з контролем відбувалося, починаючи з 22–24-го тижня вагітності, і зберігалася така тенденція до 34–36 тиж ($335,5 \pm 3,5$ нг/мл проти $358,7 \pm 3,1$ нг/мл; $p < 0,05$). Така сама динаміка спостерігалася і у випадку визначення плацентарного лактогену (у 34–36 тиж –

$8,2 \pm 0,3$ мг/л проти $8,8 \pm 0,3$ мг/л; $p < 0,05$); вільного естріолу (у 34–36 тиж відповідно $21,3 \pm 1,3$ нг/мл проти $27,3 \pm 1,3$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівень ХГ достовірно був менший в основній групі, вже починаючи з 8–9-го тижня ($136\,566 \pm 0,353$ мМО/мл проти $149\,390 \pm 0,278$ мМО/мл у контролі; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що жінки з патологією шийки матки (ШІМ) в анамнезі становлять групу високого ризику щодо розвитку у першу чергу невиношування вагітності. Використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із патологією ШІМ дозволяє знизити рівень рецидивування під час вагітності, а також сумарну частоту акушерських та перинатальних ускладнень при одночасній нормалізації функціонального стану ШІМ і гормонального статусу.

Отже, визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу є важливим моментом у своєчасній діагностиці порушень функціонування у системі мати–плацента–плід. Це дозволяє провести ранню корекцію виявлених порушень для запобігання їхньому прогресуванню, що могло б призвести до негативних результатів розродження.

Особенности гормонального статуса у беременных с доброкачественной патологией шейки матки в анамнезе Н.Ю. Бисага

Цель исследования: изучение гормонального статуса у беременных с доброкачественной патологией шейки матки (ШІМ) в анамнезе.

Материалы и методы. Проведен клинико-статистический анализ гормонального статуса 100 женщин с доброкачественной патологией ШІМ в анамнезе. По признакам выявленной патологии ШІМ во время кольпоскопического обследования женщины были разделены на две группы: 100 беременных, у которых кольпоскопически и цитологически признаков патологии ШІМ не обнаружено, вошли в контрольную группу, и 100 женщин с патологией ШІМ вошли в основную группу.

Результаты. В исследовании было изучено гормональные взаимоотношения в системе мать–плацента–плод, а именно – уровень таких гормонов, как эстриол, прогестерон, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген. Гормональные изменения в организме беременной и уменьшение иммунореактивности обуславливают нежелательную стимуляцию уже существующих доброкачественных фоновых гиперпластических процессов в ШІМ.

Заключение. Определение функционального состояния фетоплацентарного комплекса является важным моментом в своевременной диагностике нарушений функционирования в системе мать–плацента–плод.

Ключевые слова: гормональный статус, плацента, шейка матки, фетоплацентарный комплекс.

Features hormonal status in pregnant women with benign cervical pathology in anamnesis N. Yu. Bysaha

The objective: study of hormonal status in pregnant women with benign cervical pathology (CP) in anamnesis.

Patients and methods. Clinical and statistical analysis of the hormonal status of 100 women with a history of benign CP pathology has been performed. According to the revealed symptoms of CP during colposcopic examination, women were divided into two groups: 100 pregnant women, in whom colposcopic and cytologically signs of CP pathology were not detected, were included in the control group; and 100 women who had a pathology of CP, entered the main group.

Results. The study examined hormonal relationships in the system mother–placenta–fetus, namely the level of hormones such as estradiol, progesterone, human chorionic gonadotropin, placental lactogen. Hormonal changes in pregnant women and contribute to reducing the immunoreactivity unwanted stimulation of existing benign hyperplastic background processes in the cervix.

Conclusion. Determining functional state placenta is an important factor in the timely diagnosis of disorders in the functioning of the system mother–placenta–fetus.

Key words: hormonal status, placenta, uterine cervix, fetoplacental complex.

Сведения об авторе

Бисага Наталья Юрьевна – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46.
E-mail: your_natali@yahoo.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні / Ю.Г. Антипкін // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476–485.
2. Гойда Н.Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н.Г. Гойда // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (26). – С. 12–15.
3. Жилка Н., Іркіна Т., Тешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні: медико-демографічний огляд. – К.: МОЗ України, НАН України, Інститут економіки, 2001. – 68 с.
4. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Акушерство та гінекологія. – К.: Здоров'я, 2006. – 240 с.
5. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін та ін. // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.
6. Подольський В.В. Репродуктивне здоров'я жінок – важлива проблема сучасності

7. Репина М.А. Дидрогестерон-прогестерон успішної вагітності / М.А. Репина // Гінекологія. – 2001. – № 2, Т. 13. – С. 25–35.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
9. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gyn. Endocr., 2012, Early Online: 1–8.
10. Fanchin R, Fridman R. Human Chorionic gonadotropin: Does it affect human endometrial morphology in vivo? – Sem. Reproductive Med. – 2001. – V. 19 (1) – P. 31–35.
11. Salazar EL, Calzada L. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and nabitual abortion. Gynecol. Endocrinol. 2007. – № 23 (4). – P. 222–225.

Статья поступила в редакцию 26.09.17