

УДК: 618.3-008.64:612.621.31
DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.3

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

*К.М. Лісова, І.В. Каліновська,
П.Ю. Токар*

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. У статті наведені результати дослідження рівня гормонів плацентарного комплексу в ранні терміни гестації (4-15 тижнів).

Мета дослідження. Провести аналіз показників рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням, а також динаміку змін цих показників. Оцінити особливості гормонального статусу жінок протягом неускладненої вагітності та з невиношуванням в анамнезі та вплив цих особливостей на функціональний стан фетоплацентарного комплексу і подальший перебіг вагітності.

Матеріал і методи дослідження. Нами обстежено 30 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) та 30 вагітних з невиношуванням в анамнезі (основна група).

Результати досліджень. Було виявлено, що вміст естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у плазмі крові вагітних основної групи протягом всього гестаційного періоду був вірогідно нижчим порівняно з контролем. Рівень естрадіолу у вагітних з невиношуванням був в 4,2 рази нижчим, ніж у здорових вагітних. Показники рівня плацентарного лактогену у вагітних основної групи були в 6,1 рази нижчими, а хоріонічного гонадотропіну – в 3,7 рази нижчими в порівнянні з групою контролю. Також відзначене значне відставання у прирості рівня гормонів по мірі прогресування вагітності. Це, в свою чергу, свідчить про розвиток у жінок з невиношуванням в анамнезі плацентарної дисфункції уже на ранніх термінах гестації.

Висновки. Внаслідок описаних змін виникає порушення першої хвилі інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, незавершеність гестаційної перебудови сегментів спіральних артерій. Стінки судин не заміщуються повністю фібриноідом і сформовані плацентарні судини не забезпечують постійний приплив артеріальної крові в міжворсинковий простір. Як наслідок цього, матково-плацентарна ділянка і сформована плацента не готові забезпечити потреби плоду, який розвивається. В подальшому це може призвести до перинатальних втрат.

Ключові слова: гормони; плацента; невиношування; трофобласт; плацентарна дисфункція; естрадіол; плацентарний лактоген; хоріонічний гонадотропін.

Вступ

Гормональна регуляція гестаційного процесу, тобто регуляція обмінних процесів в організмі вагітної, росту і розвитку плода, специфічних змін, що виникають в органах репродукції, і в першу чергу в матці, здійснюється завдяки ендокринній функції системи мати-плацента-плід, в якій головна роль належить гормонам фетоплацентарного комплексу (ФПК) за активної участі гормонів плода. Порушення гормональної функції плаценти, які оцінюються за змінами рівня гормонів, що продукуються, лежать в основі патогенезу різних акушерських ускладнень. Із наведеного можна дійти висновку, що діагностика ускладнень вагітності та пологів має ґрунтуватися на визначенні, головним чином, гормонів ФПК. Слід визнати, що до нинішнього часу ще не повністю розкрита фізіологічна роль окремих гормонів плаценти у забезпеченні гестаційного процесу [1]. Функції плаценти властива саморегуляція, тобто акумуляція кінцевого продукту гальмує ферменти системи, які трансформують субстрат. Однак є повідомлення і про участь плода в регуляції синтезу гормонів плаценти.

Мета дослідження

Провести аналіз показників рівня гормонів ФПК у вагітних з невиношуванням, а також ди-

наміку змін цих показників. Оцінити особливості гормонального статусу жінок протягом неускладненої вагітності та з невиношуванням в анамнезі та вплив цих особливостей на функціональний стан ФПК і подальший перебіг вагітності.

Матеріал і методи дослідження

Нами обстежено 30 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) та 30 вагітних з невиношуванням в анамнезі (основна група). Визначення гормонів здійснювалося методом твердофазного імуоферментного аналізу. Використовували наступні набори реактивів: «Плацентарний лактоген ІФА», «Гонадотропін ІФА-ХГч-1», «Естрадіол ІФА». Дослідження рівня гормонів проводились в ранньому ембріональному періоді (4-5 тижнів вагітності) і ранньому фетальному періоді (14-15 тижнів).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували стандартні методи описової і варіаційної статистики. Як достовірний критерій відмінностей розглядали $p < 0,05$.

Дослідження погоджено Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення

Одними з основних гормонів, що синтезує ФПК,

є естрогени. У зв'язку з тим, що вони в плаценті утворюються з попередників, які з'являються в організмі плода, естрогени вагітних є продуктом єдиного ФПК. Інтенсивність біосинтезу і кількість естрогенів, що утворилися, визначається станом надниркових залоз плода і залежать від кількості андрогенних попередників, що надходять до плаценти. В результаті рівень естрогенів характеризує не тільки функційний стан плаценти, але і стан плода. При патологічному перебігу вагітності та загрози життю плода, як правило, відмічається зменшення продукції естрогенів. Важливим фактором, що визначає рівень гормонів у крові, є інтенсивність мат-

ково-плацентарного кровообігу, від якої залежить швидкість поступлення попередників естрогенів до плаценти і швидкість попадання естріолу, що утворюється в плаценті, у материнський кровообіг [2]. Для оцінки розвитку вагітності має значення не абсолютна величина концентрації гормону, що визначається в той чи інший термін вагітності, а зміна його концентрації (збільшення, чи зменшення) по мірі прогресування вагітності.

Аналіз зміни показників естрадіолу у вагітних досліджуваних груп (основної та контрольної) показав вірогідну відмінність. Отримані дані спостереження представлені в таблиці 1 та на рисунку 1.

Таблиця 1

Рівень естрадіолу (нмоль/л) у сироватці крові вагітних дослідних груп

Група обстежених	Гестаційні періоди	
	Ранній ембріональний період (4-5 тиж)	Ранній фетальний період (14-15тиж)
Основна група	0,93±0,06	1,82±0,38
Контрольна група	3,86±0,18	13,86±0,46

Примітка. різниця ($p < 0,05$) достовірна щодо вагітних контрольної групи

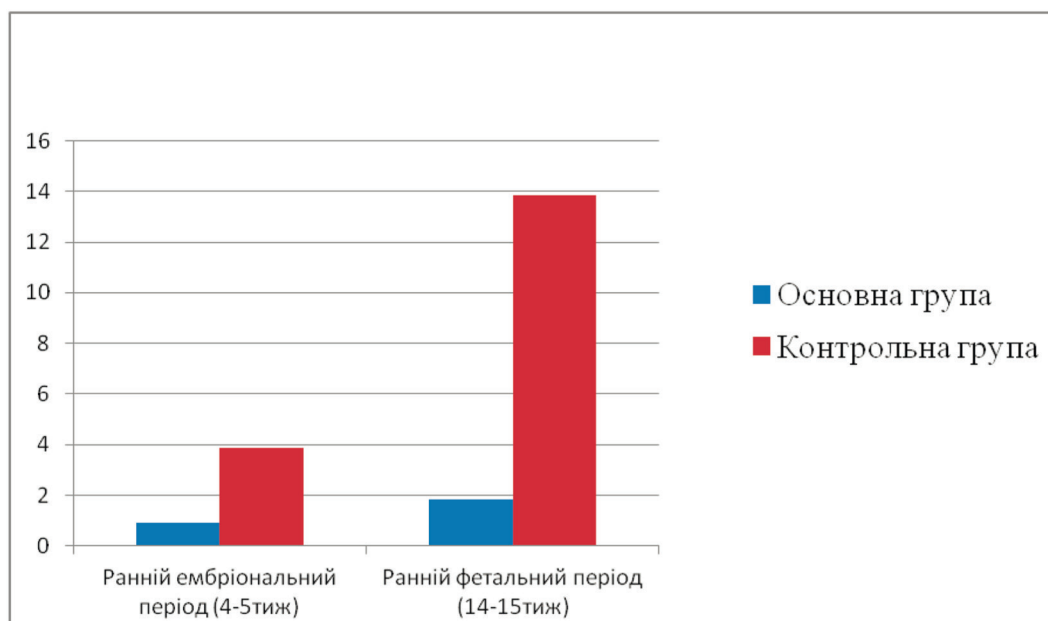


Рис. 1. Рівень естрадіолу (нмоль/л) у сироватці крові вагітних

Уже в ранньому ембріональному періоді реєструвалася значна різниця концентрацій естрадіолу у вагітних основної і контрольної груп. Характерно, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи була нижче норми протягом всього гестаційного періоду.

Як видно з отриманих результатів дослідження у вагітних з невиношуванням рівень естрадіолу нижчий, ніж у вагітних контрольної групи. Так, концентрація естрадіолу в основній групі вже в ранньому ембріональному періоді була нижчою відповідно на 76 % порівняно з контрольною групою. У ранньому фетальному періоді рівень естра-

діолу в крові вагітних з невиношуванням – на 82 % нижче від показників у контрольній групі. Таким чином, прослідкувавши динаміку змін рівня естрадіолу в крові вагітних, видно, що в ранньому ембріональному періоді на ранніх стадіях формування плацентарної недостатності на тлі невиношування спостерігається суттєве зниження рівня естрадіолу в крові вагітних. Це призводить, в свою чергу, до проявів клінічних ознак ранньої плацентарної дисфункції вагітних основної групи у вигляді загрози переривання, кровомазання, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільного викидня, викидня, що розпочався [3].

Слід зауважити, що самий низький рівень естрадіолу спостерігався у вагітних з завмерлими вагітностями і в середньому становив $0,28 \pm 0,01$ нмоль/л. Дефіцит естрогенів у малих термінах гестації (до 8 тижнів) гальмує синтез і знижує активність ферментних систем, гальмує енергетичний обмін, накопичення глікогену та АТФ, підвищує скоротливу діяльність матки.

Найбільший дисбаланс рівня естрадіолу в крові вагітних з невиношуванням спостерігався в ранньому фетальному періоді в період формування плаценти, де був на 82-87% нижчим від контрольних показників. Це пов'язано з особливостями морфогенезу в даний термін вагітності. Виникає порушення першої хвилі інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, незавершеність гестаційної перебудови сегментів спіральних артерій. Стінки судин не заміщуються повністю фібриноідом і сформовані плацентарні судини не забезпечують постійний приплив артеріальної крові в міжворсинчатий простір. Як наслідок, матково-плацентарна ділянка і сформована плацента не готові забезпечити потреби плоду, який розвивається. Плацента не виконує ендокринної функції в повному обсязі.

З білкових гормонів плаценти визначали хоріонічний гонадотропін (ХГ) та плацентарний лактоген (ПЛ), які продукуються з ранніх термінів вагітності клітинами синцитіотрофобласта плаценти. У ранні терміни вагітності стероїдна функція жовтого тіла підтримується плацентарними гормонами – ХГ та ПЛ. При розвитку плацентарної недостатності та неповноцінній функції трофобласта порушується процес синтезу та секреції ХГ, внаслідок чого зменшується його вміст у крові. Це викликає зниження синтезу рівня естрогенів і прогестерону в жовтому тілі яєчника, а в подальшому і в плаценті. Падіння рівня цих гормонів, які забезпечують перебіг нормальних біохімічних і фізіологічних процесів у м'язах матки, веде до посилення скоротливої активності міометрія, що проявляється явищами плацентарної недостатності в ранньому ембріональному і ранньому фетальному періодах – кровомазання, загроза переривання вагітності, часткове відшарування хоріона [4]. Аналізуючи гормональний статус вагітних основної групи, ми виявили, що вміст ХГ та ПЛ у плазмі крові вагітних протягом всього гестаційного періоду був вірогідно нижчим порівняно з контролем.

Таблиця 2

Рівень хоріонічного гонадотропіну (мОд/мл) та плацентарного лактогену (мг/л) у вагітних досліджуваних груп ($M \pm m$)

	Ранній ембріональний період (4-5 тиж)		Ранній фетальний період (14-15 тиж)	
	пл	хг	пл	хг
Основна група	$0,078 \pm 0,004$	$14125 \pm 1107,0$	$1,020 \pm 0,1180$	$13720 \pm 1024,0$
Контрольна група	$0,128 \pm 0,017$	$52100 \pm 2137,0$	$1,320 \pm 0,1860$	$17325 \pm 1120,0$

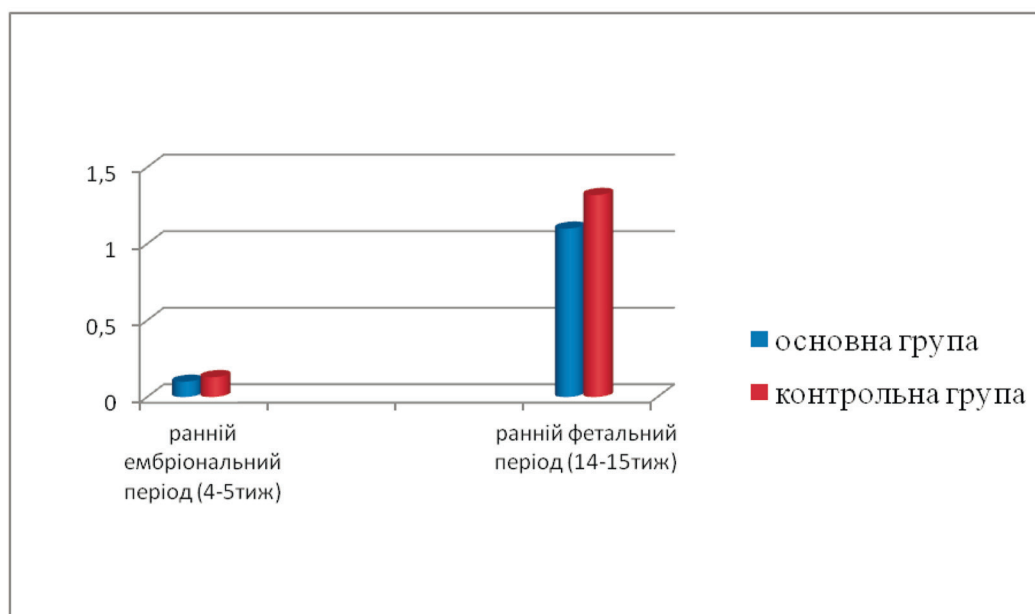


Рис. 2. Рівень плацентарного лактогену у вагітних досліджуваних груп

Отримані показники вмісту ПЛ, що мали тенденцію до зниження протягом всього гестаційного періоду, підтверджують його вплив на масу плода та регуляцію ліпідного, білкового та вуглеводного обміну плода. Так, у ранньому ембріональному періоді рівень ПЛ в основній групі в 6,1 рази менший в порівнянні з результатами контрольної групи, що приводить до зниження обмінних процесів в організмі матері і порушення транспортної функції плацентарного бар'єру. Це, в свою чергу, проявляється самовільними викиднями, відмерлими вагітностями в ранньому ембріональному періоді. У подальшому низький рівень ПЛ призводить до невідповідності маси внутрішньоутробного плода гестаційному терміну, тобто синдрому затримки розвитку плода. У групі вагітних з невиношуванням відмічається також зниження рівня ПЛ в 1,2 рази порівняно контрольною групою. Причому найбільше відставання показників рівня ПЛ від нормальних для даного терміну вагітності спостерігалось в ранньому фетальному періоді у

вагітних з внутрішньоутробною гіпоксією плода, що свідчить про декомпенсацію функції плаценти. Як відомо, основним місцем синтезу ПЛ є синцитіотрофобласт ворсин з певною участю цитотрофобласта у складі септ, клітинних острівців, плацентарного ложа та плодових оболонок. За умов розвитку плацентарної недостатності у вагітних з невиношуванням вагітності відбувається витончення цитоплазми в синцитіотрофобласті ворсин, збіднення цитоплазми органелами, що призводить до зниження ендокринної функції епітелію ворсин.

В ранні терміни ХГ синтезується в епітелії ворсин синцитіотрофобласту і його транспорт орієнтований у бік міжворсинчатого простору – в матково-плацентарний кровотік. Цей гормон впливає на розвиток та формування ворсин хоріона, на галуження хорального дерева. При дослідженні рівня ХГ у вагітних основної групи спостерігалось зниження його концентрації в 1,3 разу протягом всього гестаційного періоду, в порівнянні з контрольною групою.

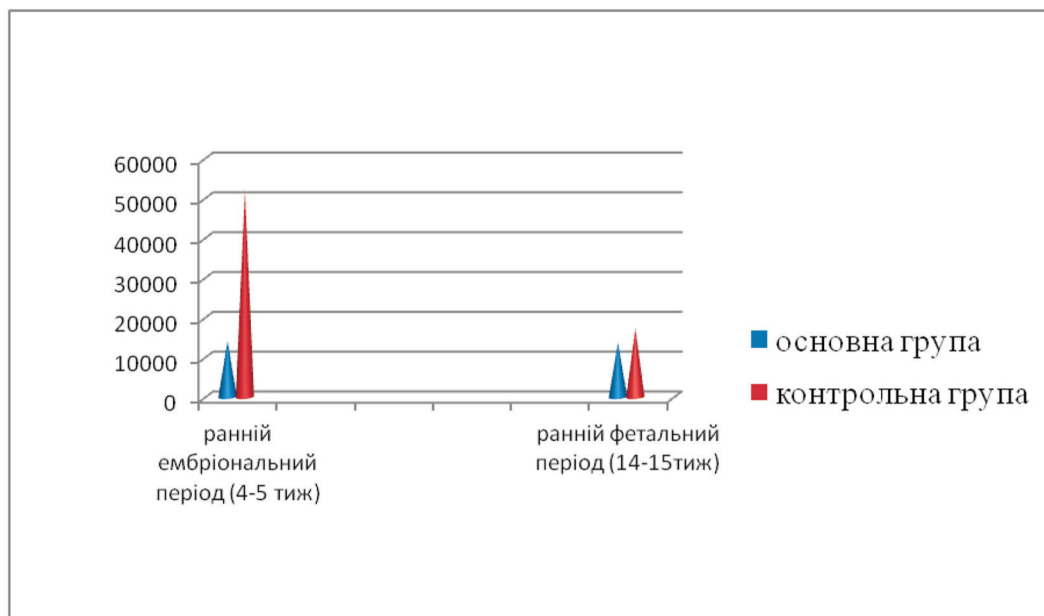


Рис. 3. Рівень хоріонічного гонадотропіну у вагітних досліджуваних груп

Внаслідок зниженого рівня ХГ у вагітних з невиношуванням відбувається порушення першої хвилі інвазії трофобласта. При цьому відсутні гестаційні зміни спіральних артерій, виникають реологічні зміни в міжворсинчатому просторі, утворюються, так звані, афункційні зони та псевдоінфаркти. Все це призводить до різкого звуження просвіту судин та повної їх облітерації. Наслідком цього є неповноцінне кровопостачання плаценти, що призводить до подальшого прогресування плацентарної недостатності.

Внаслідок вище описаних змін гормонального статусу виникає порушення першої хвилі інвазії цитотрофобласта і, як наслідок, незавершеність гестаційної перебудови сегментів спіральних артерій. Стінки судин не замщуються повністю фібриноідом і сформовані плацентарні судини не за-

безпечують постійний приплив артеріальної крові в міжворсинчатий простір. Як наслідок, матково-плацентарна ділянка і сформована плацента не готові забезпечити потреби плоду, який розвивається. В подальшому це призводить до прогресуючої плацентарної недостатності та може закінчитися перериванням вагітності в різні терміни [5].

Висновок

Дослідження рівня гормонів ФПК у ранні терміни гестації є доцільним і обґрунтованим, оскільки дозволить виявити і коригувати плацентарну дисфункцію вже на ранніх стадіях, до появи її клінічних ознак, а відповідно в подальшому це сприятиме нормальному перебігу вагітності та повноцінному розвитку плода, а також попередить можливі перинатальні втрати.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідження рівня гормонів ФПК у другому та третьому триместрах вагітності.

Література

1. Volgsten H, Jansson C, Darj E, Stavreus-Evers A. Women's experiences of miscarriage related to diagnosis, duration, and type of treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(12):1491-8. doi: 10.1111/aogs.13432.
2. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(2):55-62. doi: 10.1515/hmbci-2015-0058.
3. Punches BE, Johnson KD, Gillespie GL, Acquavita SA, Felblinger DM. A Review of the Management of Loss of Pregnancy in the Emergency Department. *J Emerg Nurs.* 2018;44(2):146-55. doi: 10.1016/j.jen.2017.11.001.
4. Walter MA, Alvarado MS. Clinical Aspects of Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018;43(1):6-12. doi: 10.1097/NMC.0000000000000390.
5. Engel J, Rempel L. Health Professionals' Practices and Attitudes About Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2016;41(1):51-7. doi: 10.1097/NMC.0000000000000207.

**ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У
БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ В РАННИЕ
СРОКИ ГЕСТАЦИИ**

К.М. Лисовая, И.В. Калиновская, П.Ю. Токарь

**Буковинский государственный
медицинский университет
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме

Введение. В статье приведены результаты исследования уровня гормонов плацентарного комплекса в ранние сроки гестации (4-15 недель).

Цель исследования. Провести анализ показателей уровня гормонов фетоплацентарного комплекса у беременных с невынашиванием, а также динамику изменений этих показателей. Оценить особенности гормонального статуса женщин в течение неосложненной беременности и с невынашиванием в анамнезе и влияние этих особенностей на функциональное состояние фетоплацентарного комплекса и дальнейшее течение беременности.

Материал и методы. Нами обследовано 30 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) и 30 беременных с невынашиванием в анамнезе (основная группа).

Результаты исследований. Было обнаружено, что содержание эстрадиола, хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в плазме крови беременных основной группы в течение всего гестационного периода было достоверно ниже по сравнению с контролем. Уровень эстрадиола у беременных с невынашиванием был в 4,2 раза ниже, чем у здоровых беременных. Показатели уровня плацентарного лактогена у беременных основной группы были в 6,1 раза ниже, а хорионического гонадотропина – в 3,7 раза ниже по сравнению с группой контроля. Также отмечено значительное отставание в приросте уровня гормонов по мере прогрессирования беременности. Это в свою очередь свидетельствует о развитии у женщин с невынашиванием в анамнезе плацентарной дисфункции уже на ранних сроках гестации.

Выводы. Вследствие описанных изменений возникает нарушение первой волны инвазии цитотрофобласта и, как следствие, незавершенность гестационной перестройки сегментов спиральных артерий. Стенки сосудов не замещаются полностью фибриноидом и сформированные плацентарные сосуды не обеспечивают постоянный приток артериальной крови в мижворсинковий пространство. Как следствие этого, маточно-плацентарный участок и сформированная плацента не готовы обеспечить потребности плода, который развивается. В дальнейшем это может привести к перинатальным потерям.

Ключевые слова: гормоны; плацента; невынашивание; трофобласт; плацентарная дисфункция; эстрадиол; плацентарный лактоген; хорионический гонадотропин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

**CHANGES OF HORMONAL STATUS IN PREGNANT
WOMEN WITH MISCARRIAGE IN EARLY
GESTATION TERMS**

K.M. Lisova, I.V. Kalinovska, P.Y. Tokar

**Bukovinian State
Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary

Introduction. The article represents the results of the study of the placental hormone level during the early stages of gestation (5-20 weeks).

The aim of the study. To analyze the level of hormones of the fetoplacental complex in pregnant women with miscarriage, along with the dynamics of changes in these indicators. To evaluate the features of the hormonal status of women during low-risk pregnancy and miscarriage in history and the impact of these features on the functional state of the fetoplacental complex and the subsequent course of pregnancy.

Material and methods. We examined 30 somatically healthy women with a physiological course of pregnancy (the control group) and 30 pregnant women with a miscarriage in history (the main group).

Research results. It was found that the content of estradiol, chorionic gonadotropin and placental lactogen in the blood plasma of pregnant women of the main group was significantly lower during the entire gestational period compared to the control group. Estradiol levels in pregnant women with miscarriage were 4.2 times lower than in healthy pregnant women. Placental lactogen levels in the main group of pregnant women were 6.1 times lower, and chorionic gonadotropin - 3.7 times lower compared with the control group. There was also a significant backlog in the growth of hormone levels as the pregnancy progressed. In its turn it indicates the development of placental dysfunction in women with a miscarriage in history in the early stages of gestation.

Conclusions. As a result of the described changes there is a violation of the first wave of cytotrophoblast invasion and, as a consequence, incomplete gestational remodeling of segments of spiral arteries. The walls of blood vessels are not completely replaced by fibrinoid and the formed placental vessels do not provide a constant flow of arterial blood into the intervillous space. As a result, the uterine-placental area and the formed placenta are not ready to meet the needs of the developing fetus. In the future, this can lead to perinatal losses.

Keywords: Hormones; Placenta; Miscarriage; Trophoblast; Placental Dysfunction; Estradiol; Placental Lactogen; Chorionic Gonadotropin.

Контактна інформація:

Лісова Катерина Миколаївна – магістр медицини, аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +380990562590

e-mail: lisova.k@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABC-1241-2020>

Калиновська Ірина Валентинівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +380505252981

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8062-2017>

Контактная информация:

Лисовая Екатерина Николаевна – магистр медицины, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон: +380990562590

e-mail: lisova.k@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABC-1241-2020>

Калиновская Ирина Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы, Украина).

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон: +380505252981

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8062-2017>

Contact Information:

Kateryna Lisova – Master of Medicine, graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +380990562590

e-mail: lisova.k@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABC-1241-2020>

Iryna Kalinovska – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +380505252981

e-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABC-1241-2020>

© К.М. Лісова, І.В. Калиновська, П.Ю. Токар, 2020

© К.М. Lisova, I.V. Kalinovska, P.Y. Tokar, 2020

Надійшло до редакції 09.09.2020 р.
Підписано до друку 20.11.2020 р.