

УДК 618.5-02:[618.2-055.2+618.29+618.36

© О. П. Гнатко, Н. О. Захаренко, С. Б. Ходаківський, 2012.

## РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ АНОМАЛІЙ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

**О. П. Гнатко, Н. О. Захаренко, С. Б. Ходаківський***Кафедра акушерства і гінекології №2 (зав. – професор О. П. Гнатко), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.*

### THE ROLE OF FETOPLACENTAL COMPLEX HORMONAL BALANCE IN FORMING RISKS OF BIRTH ACTIVITY ANOMALY

**O. P. Gnatko, N. O. Zakharenko, S. B. Khodakivskiy**

#### SUMMARY

Pathological preliminary period is characterized by changes in hormonal status that leads to system dysbalance that insures the childbirth start by inducing abnormal uterus contractive activity, inhibits the process of maturation of uterine neck and conducting to destabilization of fetus status. Increase of estradiol and progesterone concentration level, high level of chorionic gonadotropin along with secretion decrease of estriol and placental lactogen in pregnant women with pathologic preliminary period is one of pathologic links of forming of anomaly of birth activity.

### РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ РИСКЕ ФОРМИРОВАНИЯ АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**Е. П. Гнатко, Н. А. Захаренко, С. Б. Ходаковский**

#### РЕЗЮМЕ

Патологический прелиминарный период характеризуется изменениями в гормональном статусе, который формирует дисбаланс системы, обеспечивающей запуск родов, индуцируя аномальную сократительную функцию матки, тормозя процесс созревания шейки матки и вызывая дестабилизацию состояния плода. Увеличение концентрации эстрадиола и прогестерона, высокий уровень хорионического гонадотропина наряду со снижением секреции эстриола и плацентарного лактогена у беременных с патологическим прелиминарным периодом является одним из патогенетических звеньев формирования аномалий родовой деятельности.

**Ключові слова:** патологічний прелімінарний період, гормони фетоплацентарного комплексу, аномалії пологової діяльності.

Запорукою фізіологічного перебігу пологового акту є біологічна готовність організму матері і фетоплацентарного комплексу (ФПК) до пологів, що являє новий рівень гомеостазу, необхідний для ініціації та розвитку пологової діяльності [2]. Цей процес забезпечують ендокринні взаємовідносини у системі мати-плацента-плід за допомогою біологічно активних речовин – гормонів [4, 6, 8].

Важливе значення для виникнення пологової діяльності і фізіологічного її перебігу має чутливість міометрію до дії контрактильних речовин. Чутливість рецепторів матки залежить від гормонального фону, який формується на тлі співвідношення стероїдних гормонів (естрогенів і прогестерону) і гормонів білкового походження, які синтезуються плацентою [10, 11]. Визначення рівня естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну вважається одним з достовірних методів оцінки стану плода і функції плаценти під час вагітності і пологів [1, 7]. Згідно сучасних поглядів, розвиток активної пологової діяльності залежить від

багатьох чинників, провідними з яких є зростання ролі естрадіолу, який підвищує чутливість матки до окситоцину через індукцію синтезу окситоцинових рецепторів та зменшення гальмівного впливу прогестерону на скорочувальну активність міометрію [5, 12].

Підґрунтя для розвитку нормальної пологової діяльності, забезпечення зрілості шийки матки та стабільного стану плода створюють взаємовідношення між гормонами ФПК стероїдного та білкового походження. В роботі оцінено рівні провідних гормонів, що приймають участь у розв'язуванні пологів при різних видах входження в них.

Зміни рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу різноспрямованої дії вважають одним з основних механізмів, що сприяють розвитку аномалій пологової діяльності, фоном для формування яких є патологічний прелімінарний період (ППП) [1, 3, 9]. В зв'язку з цим метою даного дослідження була оцінка особливостей гормонального балансу фетоплацентарного комплексу у жінок з ППП.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено обстеження 280 вагітних в терміні вагітності 38-41 тиждень. У рандомізоване дослідження включалась кожна друга вагітна у даному терміні вагітності із скаргами на періодичні переймоподібні болі в нижній ділянці живота та в попереково-крижовій ділянці протягом не менше 4 годин з моменту появи скарг без наявності вилиття навколоплідних вод. Контрольну групу становили 30 вагітних з фізіологічною доношеною вагітністю, що скарги не пред'являли. Через 4 години скоротливої діяльності матки із 280 вагітних була відділена 1 група – 120 жінок, у яких діагностовано початок пологів. 160 жінкам був виставлений клінічний діагноз преліментарного періоду з подальшим спостереженням протягом наступних 4 годин, після чого вирішувалось питання про характер преліментарного періоду: фізіологічний (ФПП) або патологічний. 100 вагітних становили 2 групу, з яких була сформована група з ФПП. Інші 60 жінок були віднесені в 3 групу з ППП.

Оцінка гормонального балансу фетоплацентарного комплексу проведена за вмістом плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), естрадіолу ( $E_2$ ), прогестерону (П), естріолу ( $E_3$ ) у сироватці крові вагітних, що досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних систем «DRG» (США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених становив  $26,2 \pm 1,2$  роки. Суттєвих розбіжностей в групах за віком, наявністю генітальної патології і за перебігом вагітності не було.

Проведені дослідження показали, що у жінок 1 групи в зрівнянні з вагітними контрольної групи через 4 години спостерігалось стрімке підвищення концентрації естрадіолу ( $15680,7 \pm 165,1$  пг/мл проти  $4300,0 \pm 29,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) і зменшення рівня прогестерону ( $116,5 \pm 0,3$  нг/мл проти  $299,0 \pm 1,4$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), що пов'язане з гормональною перебудовою під час пологів.

В 2 групі в порівнянні з контролем через 4 години теж відмічено збільшення рівня естрадіолу ( $9810,6 \pm 25,9$  пг/мл проти  $4300,0 \pm 29,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), але в порівнянні з 1 групою рівень естрадіолу був значно нижчий ( $9810,6 \pm 25,9$  пг/мл проти  $15680,7 \pm 165,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Вміст прогестерону в крові жінок 2 групи в порівнянні з контролем у даному часовому проміжку був вірогідно нижче і становив  $235,4 \pm 0,4$  нг/мл проти  $299,0 \pm 1,4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). В порівнянні з 1 групою рівень прогестерону в 2 групі був значно вищим ( $235,4 \pm 0,4$  нг/мл проти  $116,5 \pm 0,3$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, при фізіологічному перебігу преліментарного періоду визначались зміни в концентрації стероїдних гормонів, що були спрямовані на досягнення максимальної готовності організму жінки до пологів, але їх величини не до-

ходили до рівня, при якому відбувається розв'язання адекватної скоротливої діяльності.

В 3 групі в порівнянні з контролем через 4 години теж визначалось підвищення вмісту естрадіолу ( $8023,5 \pm 97,1$  пг/мл проти  $4300,0 \pm 29,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), та зниження рівню прогестерону ( $202,4 \pm 5,4$  нг/мл проти  $299,0 \pm 1,4$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). У жінок з ППП в порівнянні з жінками 1 групи відмічений майже вдвічі менший рівень естрадіолу ( $8023,5 \pm 97,1$  пг/мл проти  $15680,7 \pm 165,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та вищий рівень прогестерону ( $202,4 \pm 5,4$  нг/мл проти  $116,5 \pm 0,3$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). При ППП в порівнянні з ФПП вміст естрадіолу, рівень якого в більшій мірі, ніж естріолу, залежить від стану наднирників матері, в обох групах достовірно не розрізнялись між собою ( $8023,5 \pm 97,1$  пг/мл проти  $9810,6 \pm 25,9$  пг/мл,  $p > 0,05$ ), рівень прогестерону хоча і був нижче у жінок з ППП, але не мав вірогідної різниці з величиною у жінок з ФПП ( $202,4 \pm 5,4$  нг/мл проти  $235,4 \pm 0,4$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). Таким чином, судячи по концентрації стероїдних гормонів плацентарного походження, через 4 години скоротливої діяльності матки у жінок з ППП не відбувалось змін, які надали б можливості розпочати нормальну пологову діяльність.

Через 8 годин в співставленні з показником, який був на 4 години, в 2 групі визначалось значне збільшення рівня естрадіолу (з  $9810,6 \pm 25,9$  пг/мл до  $20368,3 \pm 40,5$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та зменшення рівня прогестерону (з  $235,4 \pm 0,4$  нг/мл до  $109,7 \pm 0,1$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). В зрівнянні з 1 групою у жінок 2 групи через 8 годин рівень естрадіолу був вище ( $20368,3 \pm 40,5$  пг/мл проти  $15680,7 \pm 165,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), а прогестерону – практично однаковий ( $109,7 \pm 0,1$  нг/мл проти  $116,5 \pm 0,3$  нг/мл,  $p > 0,05$ ) рівень. Через 8 годин у жінок 2 групи в зрівнянні з контролем спостерігалось значне збільшення рівня естрадіолу ( $20368,3 \pm 40,5$  пг/мл проти  $4300,0 \pm 29,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та зменшення рівня прогестерону ( $109,7 \pm 0,1$  нг/мл проти  $299,0 \pm 1,4$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, за час ФПП відбулися значні зміни в концентрації стероїдних гормонів, на фоні яких організм жінки налаштувався на розгортання програми пологової діяльності.

В 3 групі через 8 годин в співставленні з показником, який був на 4 години, визначалось помірне збільшення рівня естрадіолу (з  $8023,5 \pm 97,1$  пг/мл до  $11374,0 \pm 216,3$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та зменшення рівня прогестерону (з  $202,4 \pm 5,4$  нг/мл до  $114,7 \pm 2,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), але ці зміни не в змозі були забезпечити стан біологічної зрілості при ППП, щоб розпочати пологову діяльність. В зрівнянні з 1 групою визначалось зниження рівня естрадіолу ( $11374,0 \pm 216,3$  пг/мл проти  $15680,7 \pm 165,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та однаковий рівень прогестерону ( $114,7 \pm 2,9$  нг/мл проти  $116,5 \pm 0,3$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). В зрівнянні з контролем спостерігалось збільшення вмісту естрадіолу ( $11374,0 \pm 216,3$  пг/мл проти  $4300,0 \pm 29,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та зменшення вмісту прогестерону ( $114,7 \pm 2,9$  нг/мл проти

299,0±1,4 нг/мл,  $p < 0,05$ ). В зрівнянні з 2 групою через 8 годин спостереження рівень естрадіолу був нижче (11374,0±216,3 пг/мл проти 20368,3±40,5 пг/мл,  $p < 0,05$ ), рівень прогестерону залишався майже однаковим (114,7±2,9 нг/мл проти 109,7±0,1 нг/мл,  $p > 0,05$ ). Таким чином, за 8 годин ППП, хоча й відбулися зміни вмісту стероїдних гормонів, але це не дозволяло розгорнути програму початку нормальної пологової діяльності за відсутності умов через біологічну неготовність.

Естріол є основним показником діагностики стану плода в зв'язку з тим, що перед пологамі плід продукує 90% попередників естріолу. Рівень естріолу у жінок контрольної групи становив 30,00±0,06 нг/мл, достовірної відмінності вмісту естріолу в 1-й (30,10±0,06 нг/мл) та в 2-й (30,40±0,05 нг/мл і 30,60±0,04 нг/мл) групах не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Вивчення показників естріолу, що характеризує в більшому ступені функціональну активність плаценти та участь плода в формуванні біологічної готовності до пологів, показало, що у вагітних з ППП концентрація даного гормону через 4 години скоротливої діяльності матки зменшувалась (23,80±0,30 проти 30,40±0,05 нг/мл у жінок з ФПП,  $p < 0,05$ ), через 8 годин – 20,90±0,30 проти 30,60±0,04 нг/мл в 2 групі ( $p < 0,05$ ).

Зниження концентрації естріолу в 3 групі може свідчити про зниження гормонопродукції фето-плацентарного комплексу і можливість зменшення блокування естріолом естрогенових рецепторів, яке призводить до підвищення фізіологічного впливу естрадіолу на міометрій і обумовлює розвиток несвоєчасних переймоподібних скорочень матки у жінок в патологічному прелімінальному періоді, що в подальшому в пологів негативно впливає на скоротливу діяльність матки.

Основна функція хоріонічного гонадотропіну під час вагітності – синтез естрогенів в плаценті та забезпечення стану імунної толерантності матері по відношенню до плода [8].

Спостерігалось значне зниження рівня ХГ у жінок 1 групи в порівнянні з вагітними групи контролю (8099,0±50,3 МО/мл проти 18917,4±136,5 МО/мл,  $p < 0,05$ ), що можна пояснити початком реакції імунного відторгнення плода, як одного з можливих механізмів розв'язання пологової діяльності. З плином часу рівень хоріонічного гонадотропіну мав тенденцію до зниження в 2 групі (з 15590,3±37,6 МО/мл до 10514,0±16,6 МО/мл,  $p < 0,05$ ) в порівнянні з 3 групою, де його концентрація залишалась практично на тому ж рівні (21764,0±481,9 МО/мл, 22534,0±459,3 МО/мл,  $p > 0,05$ ). Підвищений вміст хоріонічного гонадотропіну в 3 групі співпадав із помірним збільшенням рівня естрадіолу та зменшенням рівня прогестерону, що розцінювалось як компенсаторна реакція, яка спрямована на пролонгування вагітності з метою прискорення процесу дозрівання шийки

матки та гальмування підвищеної активності матки у жінок з патологічним прелімінальним періодом. За даними наукової літератури, ХГ приймає участь в регуляції функції матки та тону маткових судин за рахунок формування рецепторного апарату в міометрії та його судинах [8].

Плацентарний лактоген має провідне значення з числа гормонів білкового походження в розвитку вагітності. Основна біологічна роль плацентарного лактогену полягає в регуляції вуглеводного, ліпідного і білкового обміну в організмі плода [4].

В 1-й та контрольній групах рівня плацентарного лактогену достовірно не відрізнялись (10,70±0,06 мг/мл проти 10,20±0,10 мг/мл,  $p > 0,05$ ). Визначення рівня плацентарного лактогену виявило підвищення його вмісту в 2 групі (12,60±0,04 мг/мл) в порівнянні з 1 групою (10,70±0,06 мг/мл),  $p < 0,05$ . Підвищення рівня плацентарного лактогену в 2 групі співвідносилось з дещо підвищеною масою плодів у жінок з ФПП, яка в середньому становила 3760±184 г.

В 3 групі з часом спостерігалось зниження концентрації плацентарного лактогену з 7,10±0,10 до 5,90±0,07 мг/мл ( $p < 0,05$ ). В зрівнянні з показниками ПЛ 2 групи відмічено зниження рівнів даного гормону, що можна пояснити прогресуванням дисфункції фетоплацентарного комплексу при ППП.

#### ВИСНОВКИ

1. Таким чином, помірне збільшення рівня естрадіолу та прогестерону, високий рівень хоріонічного гонадотропіну поряд із зниженням секреції естріолу, плацентарного лактогену у вагітних з ППП є однією з патогенетичних ланок розвитку даного ускладнення.

2. Визначені зміни активності ендокринних систем фетоплацентарного комплексу при ППП свідчать про порушення в системі мати-плацента-плід, яка формує гормональний статус, та дозволяють припустити, що ці механізми призводять до гальмування процесів біологічного дозрівання та ініціації нормальної пологової діяльності.

3. Дисфункція фетоплацентарного комплексу наприкінці вагітності є станом, на фоні якого можливий розвиток аномалій пологової діяльності, які обумовлюють розвиток акушерської та перинатальної патології у даного контингенту вагітних.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Патологический прелиминальный период : руководство для врачей / В. В. Абрамченко. – СПб : Элби-СПб, 2006. – 287 с.

2. Грищенко В. И. Дисбаланс гормонально-цитокинного профиля у беременных с недостаточной биологической готовностью к родам и пути его коррекции / В. И. Грищенко, О. В. Юркова, И. Ю. Мурызина // Актуальные проблемы акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної гене-

- тики : [зб. наук. праць]. – К. : Луганськ, 2003. – Вип. 10. – С. 60–66.
3. Жук С. И. Регуляция родовой деятельности и профилактика ее нарушений / С. И. Жук // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 4 (14). – С. 58–70.
4. Кузьмина О. А. Проблема регуляции родовой деятельности в современном акушерстве / О. А. Кузьмина // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 61–64.
5. Савченко С. Є. Особливості нейрогуморального та гормонального статусу вагітних з патологічним прелімінарним періодом / С. Є. Савченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 1. – С. 71–74.
6. Сидорова И. С. Физиология и патология родовой деятельности / И. С. Сидорова. – М. : МЕДпресс, 2006. – 235 с.
7. Хомінська З. Б. Нові підходи до оцінки ендокринної функції фетоплацентарного комплексу при фізіологічному перебігу вагітності / З. Б. Хомінська, Н. П. Новикова // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 115–116.
8. Хорионический гонадотропин человека: способы его регуляции и влияние на гестационный процесс / П. А. Кирющенко, З. С. Ходжаева, В. Н. Вересов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 6–9.
9. Чернуха Е. А. Родовой блок / Е. А. Чернуха. – М. : Триада-Х, 2005. – 708 с.
10. Concentration of estrogen and progesterone receptors in the lower uterine segment at term labor / M. Winkler, S. Zlantinsi, B. Kemp [et al.] // Z. Geburtshilfe Neonatol. – 2000. – Vol. 204, № 2. – P. 74–77.
11. Differential regulation of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in the rat uterus during pregnancy and labor: possible involvement of estrogen receptors in oxytocin receptor regulation / T. Murata, K. Narita, K. Honda [et al.] // Endocr. J. – 2003. – Vol. 50, № 5. – P. 579–887.
12. Goldman S. Progesterone receptor profile in the decidua and fetal membrane / S. Goldman, E. Shalev // Front. Biosci. – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 634–648.