

Вплив гіперандрогенії в анамнезі на ендокринологічний статус та вміст плацентарних білків у фетоплацентарному комплексі

Ю. М. Лахно

Національний університет охорони здоров'я імені України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: вивчення стану ендокринологічного статусу та вмісту плацентарних білків фетоплацентарного комплексу у жінок із гіперандрогенією в анамнезі.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети вивчали особливості преморбідного фону, перебіг вагітності та функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ендокринологічний статус та вміст плацентарних білків) у 50 жінок з гіперандрогенією в анамнезі – I група. Для порівняння використовували аналогічні дані у 50 акушерські і соматично здорових жінок, розроджених через природні пологові шляхи – контрольна група.

До комплексу методів дослідження були включені клінічні, ехографічні інструментальні та лабораторні методи.

Результати. Комплексне визначення гормонів і плацентарних білків, що характеризують з одного боку стан фетоплацентарного комплексу, а з іншого – функціонування кори надниркових залоз, дозволило скласти цілісне уявлення про особливості ендокринних взаємин у динаміці вагітності у жінок із гіперандрогенією і виявити найбільш точні критерії, що дозволяють оцінити внутрішньоутробний стан плода і прогнозувати результат вагітності.

Висновки. Плацентарна дисфункція у жінок із гіперандрогенією розвивається з 16 тиж вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень: у 16–20 тиж – характерне зниження вмісту плацентарного лактогену, естріолу і кортизолу на тлі одночасного збільшення концентрації білків плацентарних – плацентарного $\alpha 1$ мікроглобуліну; $\alpha 2$ мікроглобуліну фертильності і трофобластичного β -глікопротеїду. Додатково до цього, з 24 тиж достовірно зменшується рівень тестостерону, а після 32 тиж – 17-оксіпрогестерону і дегідроепіандростерон-сульфату.

Своєчасна оцінка ендокринологічного статусу та вмісту плацентарних білків дозволяє адекватно оцінити рівень перинатального ризику та провести корекцію лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: гіперандрогенія, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, ендокринологічний статус, вміст плацентарних білків.

Аntenатальна охорона плода – одна з найбільш актуальних завдань перинатології, що тісно пов'язана із зниженням перинатальної смертності і захворюваності в групах високого ризику [1, 2]. У сучасних умовах серед чинників, що призводять до перинатальної патології та антенатальної загибелі плода, зростає роль ендокринопатій різного генезу, зокрема і гіперандрогенії (ГА) [3, 4].

Основним етіологічним чинником розвитку ГА є генетично обумовлена, пов'язана із системою HLA, неповноцінність ферментативних систем у корі надниркових залоз і яєчників або їх одночасне порушення, обумовлене єдністю ембріонального походження (з єдиного зачатка ціломічного мезотелія) [5, 6]. У результаті спостерігається зниження рівня нормальних продуктів стероїдогенезу (насамперед кортизолу) і збільшення продукції андрогенів.

ГА при вагітності розглядається як потенційний чинник ризику розвитку перинатальних ускладнень, що призводить до порушення взаємин у системі мати–плацента–плід [7, 8]. Надлишкова кількість андрогенів під час вагітності призводить до стазу і склеротичним змінам в руслі мікроциркуляції, підвищується ламкість судин міометрія і плаценти, що несприятливо відбивається на стані матково-плацентарного кровотоку і призводить до порушення функціонування фетоплацентарної системи, розвитку плацентарної дисфункції і внутрішньоутробному стражданню плода [9, 10].

Незважаючи на значне число наукових публікації, присвячених проблемі перебігу вагітності у жінок із ГА в анамнезі, не можна вважати всі питання повністю вирішеними. Одним із таких наукових завдань є оцінка ендокринологічного статусу та вмісту плацентарних білків фетоплацентарного комплексу (ФПК) у жінок з ГА в анамнезі.

На наш погляд, усе вищевикладене є достатнім обґрунтуванням актуальності вибраного наукового завдання.

Мета дослідження: вивчення стану ендокринологічного статусу та вмісту плацентарних білків ФПК у жінок із ГА в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети вивчали особливості преморбідного фону, перебіг вагітності та функціонального стану ФПК (ендокринологічний статус та вміст плацентарних білків) у 50 жінок із ГА в анамнезі – I група. Для порівняння використовували аналогічні дані у 50 акушерських і соматично здорових жінок, розроджених через природні пологові шляхи – контрольна група.

До комплексу методів досліджень були включені клінічні, ехографічні, інструментальні та лабораторні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічний перебіг вагітності і пологів у жінок з високим ступенем акушерського і перинатального ризику є предметом багаточисельних наукових досліджень, проте при вихідній ГА дані питання є практично невивченими.

Згідно з отриманими результатами, основним ускладненням першої половини вагітності у жінок з ГА є загроза переривання вагітності (40,0%), причому в 18,0% спостережень фіксували істміко-цервікальну недостатність (ІЦН). Клінічно це виражалося в незначних кров'яних виділеннях зі статевих шляхів, болем внизу живота і підвищеною збудливістю матки. Найбільш «небезпечними» термінами у I триместрі були 7–8 тиж вагітності. Практично всі випадки загрозливих переривань вагітності цього періоду у пацієнток I групи припадали на цей термін гестації. Термін розвитку

ІЦН становив зазвичай 18–20 тиж, а клінічно прояви полягали у відчутті тяжкості внизу живота і скарги на біль внизу живота з іррадіацією в ділянку промежини.

Серед особливостей першої половини вагітності слід зазначити наявність у жінок з ГА:

- підвищену частоту раннього токсикозу (контрольна група – 12,0%, І група – 16,0%);
- гестаційній анемії (контрольна група – 10,0%, І група – 18,0%);
- загострення екстрагенітальної патології (лише у І групі – 10,0%).

Після 20 тиж вагітності частота різних ускладнень була дещо вищою порівняно з першою половиною вагітності. Так, насамперед необхідно відзначити високу частоту такої патології, як:

- гестаційна анемія (контрольна група – 20,0%, І група – 52,0%);
- плацентарна дисфункція (контрольна група – 6,0%, І група – 44,0%);
- загроза передчасних пологів (контрольна група – 2,0%, І група – 30,0%);
- прееклампсія (контрольна група – 2,0%, І група – 28,0%).

Показовим є той факт, що загроза передчасних пологів зазвичай розвивалася у 28–30 тиж вагітності і характеризувалася гіпертонусом матки і тягнучим болем внизу живота. Основними клінічними проявами плацентарної недостатності у І групі були затримка розвитку плода і його внутрішньоутробна гіпоксія.

Під час оцінювання термінів розвитку основних акушерських ускладнень було встановлено, що спочатку у пацієнок із ГА виникала гестаційна анемія ($24,1 \pm 1,2$ тиж), а потім прееклампсія ($26,2 \pm 1,4$ тиж) і плацентарна дисфункція ($30,1 \pm 1,8$ тиж).

Ендокринні зміни, що розвиваються в організмі вагітної, створюють основу го-меостазу, забезпечують мобілізацію багаточисельних пристосувальних реакцій, необхідних для фізіологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також для нормального антенатального розвитку плода і постнатальної адаптації новонародженого.

Знання особливостей гормональних змін при нормальному і ускладненому перебігу вагітності дозволяє не лише запобігти можливим ускладненням гестаційного періоду, діагностувати внутрішньоутробний стан плода, але і прогнозувати стан новонародженого.

Сьогодні ГА розглядається як потенційний чинник, що призводить до порушення у фетоплацентарній системі і розвитку перинатальних ускладнень.

Водночас дані літератури [1–4] зазначають, що зведення відносно характеру ендокринних змін у жінок з ГА під час вагітності недостатньо повні, а поодинокі публікації носять частенько суперечливий характер. Це пояснюється тим, що автори застосовували різні методики і всілякі біологічні рідини, а концентрації гормонів виражали в різних одиницях (біологічній активності або вагових), що ускладнювало проведення порівняльних досліджень.

Саме тому було визнано доцільним з'ясувати характер гормональних змін, що відбуваються в динаміці гестаційного періоду у жінок із ГА. При цьому у системі мати–плацента–плід ми вивчали ті показники, які, за даними літератури, є найбільш важливими критеріями її функціонування.

Основну увагу звертали на уточнення динаміки плацентарного лактогену, враховуючи його переважний плацентарний генез, а також рівень естріолу, який є продуктом єдиної фетоплацентарної системи і рівною мірою характеризує як функцію плаценти, так і внутрішньоутробний стан плода.

Розкриття закономірностей зміни гормонів у пацієнток із ГА дозволить ближче підійти до з'ясування питання про роль цих показників у діагностиці формування плацентарної дисфункції і своєчасно коригувати наявні порушення.

За даними деяких авторів [5, 6], є багаточисельні повідомлення про доцільність визначення плацентарного лактогену людини (ПЛЛ) як інформативного показника стану плода і плаценти, оскільки синтез його забезпечується лише повноцінним у функціональному відношенні синцитієм.

Аналіз динаміки вироблення ПЛЛ у жінок І і контрольної груп продемонстрував лінійний підйом цього гормону у міру прогресу гестаційного процесу з вищим значенням у 36 тиж і подальшим спадом до 40 тиж вагітності. Проте середні значення цього гормону впродовж усього періоду спостереження були нижчі за цифри, характерні для контрольної групи. Так, найбільш виражені відмінності між групами спостерігалися у 16–20 тиж (контрольна група – $1288,7 \pm 112,7$ нМоль/л і І група – $409,3 \pm 31,4$ нМоль/л; $p < 0,01$), а в останні терміни встановлені відмінності носили менш виражений характер ($p < 0,05$).

У всіх випадках з прогресом вагітності наголошується зростання концентрації ПЛЛ у групі жінок із ГА. У жодному спостереженні цифри ПЛЛ не досягають значень, характерних для даного терміну в контрольній групі. Отже, низький рівень ПЛЛ у І групі вочевидь свідчить про функціональну неповноцінність плаценти і може вказувати на внутрішньоутробне страждання плода у жінок із ГА.

Паралелізм, що існує між тяжкістю страждання плода і вмістом естрогену, дає можливість вважати, що кількісне визначення вмісту естрогену у матері під час вагітності відображає стан плода і дозволяє визначити страждання, що починається або виражене [7, 8].

Отримані нами результати свідчать про достовірне зниження вмісту Е3 у І групі проти контрольної у всі досліджувані терміни, причому рівною мірою ($p < 0,05$). Така динаміка зміни концентрації гормону свідчить про явне зниження власних резервних можливостей ФПК у жінок із ГА впродовж всієї вагітності порівняно з контрольною групою.

У механізмах імунологічної резистентності організму матері до семіалогенного плода важливу роль відіграють білки, що синтезуються плацентою. Володіючи потужною імуносупресивною активністю, ці білки беруть участь у гальмуванні трансплацентарної реакції матері, забезпечуючи розвиток імунологічної толерантності вагітної до генетично чужорідного плода [9, 10].

На сьогодні виділено і зареєстровано близько 40 з'єднань білкової структури, синтез яких пов'язаний з вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. Показана висока діагностична цінність деяких з них: SP1; PP12 і PP14. Як маркери материнської (PP12 і PP14) і плодової (SP1) частин плаценти вони дозволяють оцінювати взаємини у фетоплацентарній системі, проводити ранню діагностику гестаційних ускладнень і виявляти внутрішньоутробне страждання плода [1, 2].

Аналіз динаміки SP1 протягом усього періоду спостереження продемонстрував, що його рівень збільшується у міру прогресу вагітності в обох групах. Так, концентрація показника, що вивчається, до 36 тиж вагітності у 3–4 рази перевищує вміст цього гормону, характерний для 20 тиж у І і контрольній групах. У контрольній групі наголошується плавне зростання концентрації SP1 аж до 36 тиж вагітності. Тоді як в основній групі динаміка SP1 характеризується кривою, де збільшення його концентрації чергується з «плато», хоча і зберігається загальна тенденція збільшення вмісту SP1 у міру прогресу терміну гестації.

Отже, аналіз рівнів SP1, що є маркером плодової частини плаценти, під час вагітності продемонстрував достовірне зниження таких у групі жінок із ГА порівняно з контрольною групою. Загальна тенденція збільшення рівня SP1 у міру прогресу вагітності зберігалася, проте цифрові значення цього показника не досягали рівнів, характерних для контрольної групи.

PP12 є маркером материнської частини плаценти, основна його секреція відбувається в амніотичну рідину, тоді як сироватка крові характеризується монотонно низькими його значеннями протягом усього періоду гестації [3, 4]. Рівень PP12 у контрольній групі впродовж всього періоду спостереження був тонічно низьким і коливався від 12 до 20 нг/мл, дещо знижуючись у міру прогресу вагітності. Концентрація PP12 у групі жінок із ГА була в межах 32,0–50,0 нг/мл у термін від 20 до 40 тиж вагітності.

Отже, вміст PP12 у I групі у 2–3 рази перевищував його рівень, характерний для контрольної групи. Крива динаміки PP12 у групі жінок із ГА мала «зубчастий» вигляд, при якому підйоми рівнів білка (28, 36 тиж) змінювалися подальшим спадом (у 32, 40 тиж).

PP14, як і PP12, є маркером материнської частини плаценти. Динаміка PP14 протягом усього періоду спостереження в обох групах має тенденцію до зниження у міру збільшення терміну вагітності [5, 6]. Лише у 20–24 тиж (контрольна група – $155,1 \pm 12,2$ нг/мл, I група – $203,6 \pm 16,2$ нг/мл; $p < 0,05$) і в 24–28 тиж (контрольна група – $122,0 \pm 8,3$ нг/мл, I група – $146,2 \pm 7,3$ нг/мл; $p < 0,05$) вміст даного показника був достовірно вище у жінок із ГА.

Предметом нашого дослідження є жінки з ГА, в основі якої лежить ферментативний дефект, що порушує процес стероїдогенезу в корі надниркових залоз і яєчників і призводить до надлишкового синтезу андрогенів. Згідно з результатами дослідження, ГА слід розглядати, як прояв порушення всієї гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчничкової системи. Залежно від тривалості захворювання і глибини ушкодження може спостерігатися переважання яєчникових і наднирковозалозних андрогенів [7, 8].

Основою патогенетичного лікування ГА є глюкокортикоїдна терапія (дексаметазон і його аналоги), необхідність якої на сьогодні є доведеною. Водночас стан гіпофізарно-надниркової системи визначає рівень захисно-приспосувальних реакцій організму в умовах стресу, якими є вагітність і пологи.

Аналізуючи динаміку вироблення кортизолу (К), наголошується поступове прогресивне збільшення його вмісту із збільшенням терміну гестації в обох групах. Водночас динаміка секреції К у I групі відрізняється від такої в контрольній. Аналіз динаміки К у жінок із ГА продемонстрував його варіабельність, проте впродовж всього періоду спостереження у жодної пацієнтки рівень К не досягав цифр, характерних для контрольної групи. Отже, вміст К характеризується достовірним зниженням ($p < 0,01$) впродовж всього періоду гестації у жінок із ГА порівняно з контрольною групою.

Близько 70% дегідроепіандростерона (ДГЕА) утворюється в надниркових залозах і лише 10–25% в яєчниках, причому дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) секретується лише наднирковими залозами. Тому динамічне визначення ДГЕА-С у крові дозволяє судити про функціональну активність кори надниркових залоз матері і плода [9, 10].

Результати дослідження продемонстрували, що динаміка ДГЕА-С в обох групах характеризується монотонністю протягом всього періоду спостереження. Водночас аналіз зміни ДГЕА-С свідчить про те, що показники цього гормону в групі жінок із ГА відрізняються більш низькими значеннями, ніж у контрольній групі, причому з однаковою тенденцією ($p < 0,05$). Отже, динаміка синтезу ДГЕА-С у динаміці вагітності відрізняється монотонністю і деяким зниженням його рівня до кінця гестаційного пе-

ріоду в обох обстежених групах. У групі жінок із ГА наголошуються нижчі значення ДГЕА-С впродовж всього періоду спостереження.

Отже, у міру прогресу вагітності в обох групах вміст 17-оксіпрогестерону (17-ОП) збільшується в контрольній групі з $5,2 \pm 0,9$ нМоль/л у 20 тиж вагітності до $20,1 \pm 1,8$ нМоль/л у 36–40 тиж, а в І групі – з $6,8 \pm 0,8$ нМоль/л у 20 тиж вагітності до $13,2 \pm 1,2$ нМоль/л у 36–40 тиж. Аналіз динаміки 17-ОП в обох групах продемонстрував, що цифри цього гормону в порівнюваних групах достовірно не відрізнялися з 16 до 32 тижня вагітності, а в подальшому відзначені нижчі значення у жінок із ГА.

Вміст тестостерону (Т) у сироватці крові слугує одним із показників функціонування андрогенпродукуючих органів в організмі вагітних [1, 2]. Як свідчать отримані дані, в обох групах спостерігається тенденція до прогресивного збільшення Т у динаміці гестаційного процесу. При вивченні порівняльних аспектів встановлено, що достовірні відмінності між групами були відсутні лише в 16–20 тиж ($p > 0,05$), а в подальшому вміст даного гормону був достовірний нижче у жінок із ГА, причому з однаковою закономірністю ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки синтезу SSBG протягом усього періоду спостереження не виявив достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Отже, комплексне визначення гормонів і плацентарних білків, що характеризують з одного боку стан ФПК, а з іншої – функціонування кори надниркових залоз, дозволило скласти цілісне уявлення про особливості ендокринних взаємин у динаміці вагітності у жінок із ГА і виявити найбільш точні критерії, що дозволяють оцінити внутрішньоутробний стан плода і прогнозувати результат вагітності.

ВИСНОВКИ

Плацентарна дисфункція у жінок із гіперандрогенією розвивається з 16 тиж вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень, а саме: у 16–20 тиж відбувається характерне зниження вмісту плацентарного лактогену, естріолу і кортизолу на тлі одночасного збільшення концентрації плацентарних білків – плацентарного $\alpha 1$ мікроглобуліну; $\alpha 2$ мікроглобуліну фертильності і трофобластичного β -глікопротеїду.

Також з 24 тиж достовірно зменшується рівень тестостерону, а після 32 тиж – 17-оксіпрогестерону і дегідроепіандростерон-сульфату. Своєчасна оцінка ендокринологічного статусу та вмісту плацентарних білків дозволяє адекватно оцінити рівень перинатального ризику та провести корекцію лікувально-профілактичних заходів.

Influence of hyperandrogenism in anamnesis on endocrinological status and content of placental proteins in a fetoplacental complex

Yu. M. Lakhno

The objective: study of the state of endocrinology status and content of placenta proteins of fetoplacental complex for women from hyperandrogenism in anamnesis.

Materials and methods. For the decision of the put purpose studied the features of premorbid background, motion of pregnancy and functional state of fetoplacental complex (endocrinological status and content of placental proteins) in 50 women from hyperandrogenism in anamnesis – I group. For comparison used analogical information in 50 obstetric and somatically healthy women, vaginal delivery is a control group.

To the complex of methods of researches were included clinical, echographic, instrumental and laboratory methods.

Results. Complex determination of hormones and placental proteins, which characterize the state of fetoplacental complex from one side, and from other – functioning of bark of adrenal glands, allowed to make the integral picture of features of endocrine mutual relations in the dynamics of pregnancy for women from hyperandrogenism and to find out the most exact criteria which allow to estimate the intrauterine state of fetus and to forecast the result of pregnancy.

Conclusions. Placenta disfunction for women from hyperandrogenism develops from 16 week pregnancies on a background expressed dyshormonal and dysmetabolic violations: in 16–20 week it is a characteristic decline of content of placenta lactogen, estriol and cortisol on a background the simultaneous increase of concentration of placental proteins – placental $\alpha 1$ microglobulin; $\alpha 2$ fertility microglobulin and trophoblastic β -glycoprotein. Additionally to it, from 24 week the level of testosterone diminishes for certain, and after 32 week – 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone-sulfat.

The timely estimation of endocrinological status and content of placental proteins allows adequately to estimate the level of perinatal risk and conduct the correction of treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: hyperandrogenism, functional state of fetoplacental complex, endocrinological status, content of placental proteins.

Відомості про автора

Лакно Юлія Михайлівна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ; тел.: (097) 090-69-69. E-mail: brakova.yuliya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7401-5841

Information about the author

Lakhno Yuliya M. – graduate student of departments of obstetrics, gynaecology and medicine of fetus of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 090-69-69. E-mail: brakova.yuliya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7401-5841

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Allen SE, Potter HD, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women. *Fertil Steril*. 2017;87(3):569–72.
2. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:453–62.
3. Beccary Y, Lucas J. Tocolysis with nifedipine: its use in current practice. *Gynecol Obstet Fertil*. 2021;39:483–7.
4. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020 Jun;40(6):833–43.
5. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from European association of perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Sep;30(17):2011–30.
6. Garfield R. E, William L. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;26(3):289–95.
7. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997;11(2):249–60.
8. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):814–8.
9. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour. *Curr Pharm Des*. 2019;25(5):577–92.
10. Mains L.M., Lathi R.B., Burney R.O. Serum total testosterone levels in a patient with late onset 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril*. 2017;97(5):1212.