**УДК 618.3-06:618.146-006.3**

**ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ В АНАМНЕЗІ**

**Н. Ю. Бисага** *Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології, Ужгород*

**Вступ.** 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, призводить як до кризових ситуацій в соціально-економічному житті країни, так і до зміни моральних цінностей та пріоритетів, викликаючи загострення соціальних проблем у суспільстві. Все це обумовлює 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 до сьогодні створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи і забезпечили можливість глибшого розуміння 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 призводять 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 шийки матки найбільш розповсюджене захворювання серед жіночого населення. Патологічні зміни епітелію шийки матки завжди супроводжуються розвитком клінічно вираженого доброякісного фонового процесу. Вагітність та патологія шийки матки мають взаємний негативний вплив. Гормональні зміни в організмі вагітної жінки та зменшення імунореактивності сприяють небажаній стимуляції вже існуючих доброякісних фонових гіперпластичних процесів у шийці матки, що в свою чергу, може призвести до розвитку передракових станів та раку шийки матки.

**Мета дослідження.** Вивчити гормональний статус у вагітних із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено клініко-статистичний аналіз гормонального статусу 100 жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі.За ознаками виявленої патології шийки матки під час кольпоскопічного обстеження жінки були розподілені на групи. 100 вагітних жінок, у яких кольпоскопічно та цитологічно ознак патології шийки матки не виявлено, склали контрольну групу (КГ); і 100 жінок мали патологію шийки матки (основна група).

**Результати досліджень.** Проведені дослідження дозволили встановити істинну частоту і структуру порушень репродуктивного здоров’я (ПРЗ) у мешканок різних регіонів України [2, 3, 6]. Найчастішими ПРЗ є у (у мешканок міста і села): хронічні запальні захворювання статевих органів – 82 і 68%, 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 неплідність – 9 і 6% [2, 5, 6].

У механізмах успішного настання, перебігу та завершення вагітності основна роль належить ряду гормонів, серед яких відомі стероїдні, а саме прогестерон, який 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 наднирників плоду;

- печінка плоду, у якій виробляється холестерол, що поступає у кров. Ембріональна печінка має дуже активну ферментну систему 16-α-гідроксилази. Материнський холестерол проникає до плоду у незначній кількості;

- мозок плоду (виробляє прогестерон);

- кора наднирників матері продукує дегідроепіандростерон (попередник естрону та естрадіолу) і кортизол, який метаболізується у кортизон та холестерол ліпопротеїдів низької щільності, що перетворюється у прогестерон.

До 7 тижнів джерелом прогестерону є жовте тіло яєчника. З перших тижнів вагітності вміст гормону перевищує його рівень у ІІ 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 тижня – 130 нг/мл. До 5-7 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 тижнів. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8-9 тижнів, а при недостатності лютеїнової фази раніше цього терміну. Необхідний для підтримання вагітності його рівень плацента забезпечує у більш пізні терміни (10-12 тижнів). У ці терміни вміст прогестерону у тканинах міометрію у 3 рази вищий, ніж у плазмі крові матері [8].

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

Найбільш часто вагітність переривається при ендокринних формах невиношування у терміни 7-9, до 12 тижнів. 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 в 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 відносяться хоріонічний гонадотропін (гормон вагітності), хоріонічний соматомамотропін, хоріонічний тиреотропін, плацентарний кортикотропін, гонадотропний рилізинг-гормон, тиреотропний рилізинг-гормон і соматостатин.

Контроль гормонопродукуючої функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і багатьма факторами росту [9, 10]. Таким чином, плацента перетворюється у самостійний гормонопродукуючий орган. Тільки в останні роки стало відомо, що прогестерон продукується також і мозком плоду.

Прогестерон виробляється локально, однак до його дії чутливі дуже багато тканин жіночого організму, у яких визначаються рецептори до нього: ендометрій, міометрій, преовуляторні і лютеїнізовані гранульозні клітини, жовте тіло, яєчники, молочні залози, тимус, кістки, бронхи, легені, підшлункова залоза, мозок [7, 8]. Його метаболіти обумовлюють гіпертермію, яка у ІІ 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 спричиняється метаболізму і його циркулюючі одиниці залишаються дуже невеликими. Однак, при наявності різних запальних процесів органів малого тазу, в тому числі і патології шийки матки, порушується синтез прогестерону через слабкість функціонування лютеїнової фази.

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

- самовільний звичний викидень;

- передчасні пологи;

- звичне невиношування;

- гіпертензія вагітних (прееклампсія) – порушення гестації з порушенням матково-плацентарного кровообігу, що сприяє розвитку первинної плацентарної дисфункції.

Із 7 доби вагітності відзначається зростання концентрацій хоріонічного гонадотропіну людини (бета-ХГЛ) та прогестерону, естрогени синтезуються переважно комплексом плацента-плід з метаболітів холестерину матері, а їхня продукція в нормі неухильно збільшується, що 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 тижня вагітності (90% ПЛ перебуває у плазмі вагітної і 10% - в амніотичній рідині) і його максимальна концентрація визначається на 36-37 тижні вагітності, потім його рівень стабілізується і починає знижуватись з 40-41 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 тижнів у достовірно більшої кількості жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі у порівнянні із контрольною групою. Рівень прогестерону склав у жінок основної групи у 22-24 тижні – 38,2±1,3 нг/мл проти 46,2±1,5 нг/мл у контрольній (р<0,05); у 28-30 тижнів – 109,3±2,2 нг/мл проти 122,4±4,4 нг/мл у контрольній (р<0,05) та у 34-36 тижнів – 335,5±3,5 нг/мл проти 358,7±3,1 нг/мл ( р<0,05).

Важливим показником стану плоду є рівень естріолу, більшість якого є продуктом фетоплацентарного комплексу, який утворюється з попередника 16-альфа-гідроксидигідроепіандростерона, що синтезується у наднирниках плоду і трансформується в естріол печінкою плода та плацентою. Нормальний рівень синтезу цього гормону є показником повноцінного функціонування фетоплацентарного комплексу та задовільного стану плода. При нормальному розвитку плода синтез естріолу поступово наростає, досягаючи максимума на 36 тижні вагітності. Поетапний моніторинг рівня естріола при вагітності високого ризику має велике клінічне значення, оскільки дозволяє вчасно діагностувати загрозливий стан плода та проводити своєчасно профілактично-лікувальні заходи. Постійно низькі рівні естріола чи раптово низьке його зниження передбачає виникнення порушень функціонального стану плода. Отримані результати свідчать, що у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі мало місце достовірно нижче, ніж у контрольній групі значення рівня естріолу в крові в динаміці вагітності: у 22-24 тижні – 10,5±1,3 нг/мл проти 15,7±1,2 нг/мл у контрольній групі (р<0,05); у 28-30 тижнів – 14,4±1,2 нг/мл проти 19,3±1,3 нг/мл у КГ (р<0,05) та у 34-36 тижнів – 21,3±1,3 нг/мл проти 27,3±1,3 нг/мл у КГ (р<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 в перші тижні вагітності, а в майбутньому – стимулює продукцію стероїдних гормонів клітинами плаценти. При дослідженні рівня ХГ у жінок основної групи звертає на себе увагу достовірне зниження його синтезу в порівнянні з КГ: у 8-9 тижнів – рівень його становив відповідно 136566±0,353 мМО/мл в основній проти 149390±0,278 мМО/мл у КГ (р<0,05); у 12-13 тижнів - 181345±0,153 мМО/мл проти 192354±0,134 мМО/мл у КГ (р<0,05); у 17-18 тижнів – 48144±0,235 мМО/мл в основній групі проти 55266±0,195 мМО/мл у КГ (р<0,05).

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

Моніторування рівня плацентарного лактогену здійснювався у терміни: у 22-24 тижні – в основній групі 3,0±0,3 мг/л, що було достовірно нижче, ніж у КГ – 3,8±0,2 мг/л (р<0,05). Така ж тенденція зберігалася і далі: у 28-30 тижнів у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі рівень плацентарного лактогену склав 4,4±0,3 мг/л проти 5,2±0,2 мг/л (р<0,05); у 34-36 тижнів – 8,2±0,3 мг/л в основній групі проти 8,8 ±0,3 мг/л у контрольній (р<0,05).

Відомо, що гормональна функція плаценти визначає прогноз та наслідки розродження. Уже в передімплантаційному періоді 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 показали результати досліджень, у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі зниження рівня прогестерону в порівнянні з КГ мало місце, починаючи з 22-24 тижня вагітності і зберігалася така тенденція до 34-36 тижня (335,5±3,5 нг/мл проти 358,7±3,1 нг/мл; р<0,05). Така ж динаміка спостерігалася і у випадку визначення плацентарного лактогену (у 34-36 тижнів 8,2±0,3 мг/л проти 8,8 ±0,3 мг/л; р<0,05); вільного естріолу (у 34-36 тижнів відповідно 21,3±1,3 нг/мл проти 27,3±1,3 нг/мл у КГ; р<0,05). Рівень ХГ достовірно був менший в основній групі, вже починаючи з 8-9 тижня (136566±0,353 мМО/мл проти 149390±0,278 мМО/мл у КГ; р<0,05).

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

Таким чином, визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу є важливим моментом у своєчасній діагностиці порушень функціонування в системі “мати-плацента-плід”, що дозволяє провести ранню корекцію виявлених порушень для запобігання їх прогресуванню, що могло б призвести до негативних результатів розродження.

**Резюме.** Стаття відображає деякі особливості гормонального статусу у вагітних із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі. Ендокринологічні методи обстеження включали вивчення гормональних взаємовідношень в системі “мати-плацента-плід”, а саме рівень таких гормонів як естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген. Гормональні зміни в організмі вагітної жінки та зменшення імунореактивності сприяють небажаній стимуляції вже існуючих доброякісних фонових гіперпластичних процесів у шийці матки. Визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу є важливим моментом у своєчасній діагностиці порушень функціонування в системі “мати-плацента-плід”. **Ключові слова:** гормональний статус, плацента, шийка матки, фетоплацентарний комплекс.

N.Yu. Bysaha Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhgorod

FEATURES HORMONAL STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH BENIGN CERVICAL PATHOLOGY IN ANAMNESIS

Summary. The article reflects some features of hormonal status in pregnant women with benign cervical pathology in history. Endocrinological examination methods included the study of hormonal relationships in the "mother-placenta-fetus", namely the level of hormones such as estriol, 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. 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.

**Література.**

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 / В.В. Подольський // Здоровье женщины. – 2003. - № 1 (13). – С. 100-104.
7. Репина М.А. Дидрогестерон-прогестерон успешной беременности / М.А. Репина // Гинекология. – 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). р. 222-225.