

# ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ВАГІТНИХ ІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПОРУШЕННЯМ ОБТУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ

## ВСТУП

Невиношування вагітності продовжує залишатися одним із найбільш впливових показників перинатальної захворюваності та смертності [1, 12]. Частота цієї патології в загальній популяції вагітних сягає 10–30%, і тенденція до її зниження відсутня [3, 8].

## АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сьогодні немає єдиної точки зору щодо розкриття домінуючих причин цієї патології [13, 30]. Серед основних факторів невиношування сучасні автори виділяють генетичні, ендокринні, імунологічні, тромбофілічні, анатомічні, ендотеліальні порушення [16] тощо. На нашу думку, в патогенезі передчасних пологів одну з провідних ролей відіграють порушення обтураційної функції шийки матки (ПОФШМ), що збігається з точкою зору сучасних дослідників [11, 15]. Водночас неухильне зростання числа першовагітних і першороділь із цієї патологією в популяції вагітних свідчить про наявність порушень гормонального гомеостазу в таких жінок [27].

Метою дослідження стало визначення особливостей гормонального гомеостазу вагітних із ПОФШМ для вдосконалення тактики антенатального спостереження таких жінок.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети нами в динаміці гестації (22–23 і 32–33 тиж) було проведено проспективне обстеження 63 вагітних із ПОФШМ (основна група), які знаходились на лікуванні і розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», і 34 вагітних із фізіологічною обтураційною функцією шийки матки (ШМ) (контрольна група). Усім вагітним досліджуваних груп проводилось рутинне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження, передбачене програмою стандартного антенатального спостереження. Вивчалися особливості соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу, доклінічні діагностичні прояви ПОФШМ. Особлива увага приділялася визначенню в сироватці крові вагітних досліджу-

ваних груп концентрації статевих гормонів (прогестерон і естрадіол), гормонів гіпофізу (пролактин) та наднирникових залоз (кортизол), які найбільше впливають на перебіг вагітності і стан плода. Кров для дослідження отримували в ранні ранкові години шляхом венепункції ліктьової вени. Концентрацію естрадіолу, прогестерону, пролактину та кортизолу визначали імуноферментним методом на апараті Рідер-MSR-1000 з використанням тест-систем виробництва ООО «Хема-Медика» (Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювалось комп'ютерним методом згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера [19, 20].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За сімейним і соціальним станом, місцем проживання вагітні основної і контрольної груп були однорідними, що в подальшому дозволило судити про відмінності, обумовлені перш за все ПОФШМ.

Вік вагітних із ПОФШМ коливався в межах від 18 до 40 років і в середньому склав  $29 \pm 1,0$  рік (контрольна група –  $26 \pm 1,0$  рік). Під час проведення інтерв'ю 48 (76,2%) вагітних основної групи відзначили наявність клінічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (контрольна група – 17,6%,  $p < 0,05$ ).

Аналіз репродуктивного здоров'я засвідчив переважання в основній групі жінок, які народжуватимуть вперше – 41 пацієнтка (65,1%). У 30 (47,6%) жінок були вказівки на обтяженість акушерського анамнезу викиднем, що не відбувся (10 випадків, 15,9%), самовільними абортами (22 випадки, 34,9%), звичним невиношуванням (10 випадків, 15,9%) і екстремально ранніми передчасними пологами (4 випадки, 6,35%).

Причиною госпіталізації до відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України» у 46 (73,0%) вагітних основної групи було безсимптомне вкорочення шийки матки, яке виявилось при плановому УЗ-ска-



**І.А. ЖАБЧЕНКО**

д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

ORCID: 0000-0001-5622-5813

**В.Ф. ОЛЕШКО**

аспірант відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

ORCID: 0000-0003-2493-2892

**О.М. БОНДАРЕНКО**

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

ORCID: 0000-0002-3445-1526

**О.Р. СЮДМАК**

молодший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

ORCID: 0000-0001-9655-3731

Контакти:

Жабченко Ірина Анатоліївна  
ДУ «ІПАГ НАМН України», відділення патології вагітності та пологів  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
тел.: +38 (067) 504 35 18  
e-mail: izhab@ukr.net

## ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

нуванні в 22 тижні, 17 (27,0%) вагітних були госпіталізовані планово через наявність факторів ризику. На час госпіталізації середня довжина шийки матки за даними УЗД трансвагінальним датчиком у вагітних основної групи складала  $22,88 \pm 1,02$  см, а у кожної 4-ї жінки відзначалася V/Y трансформація цервікального каналу (ЦК). Це розцінювалось нами як несприятливий прогностичний критерій передчасних пологів.

Як свідчать результати проведених досліджень, незалежно від терміну гестації достовірної різниці в біосинтезі естрадіолу у вагітних основної і контрольної груп не відзначалося, що співпадає з даними сучасних публікацій щодо ролі естрогенів у вагітних із загрозою передчасних пологів [17]. Середні показники вмісту естрадіолу в другому ( $24,38 \pm 1,36$  нм/л – основна група і  $29,70 \pm 3,54$  нм/л – контрольна) і третьому триместрах ( $49,21 \pm 4,17$  нм/л – основна група і  $51,69 \pm 0,97$  нм/л – контрольна) знаходились в межах гестаційної норми (табл. 1).

**Таблиця 1. Середні концентрації естрадіолу у вагітних основної та контрольної групи в 2 і 3 триместрах, М ± m**

	Естрадіол, нм/л	
	22–23 тижні вагітності	32–33 тижні вагітності
Основна група (n = 63)	$24,38 \pm 1,36$	$49,21 \pm 4,17$
Контрольна група (n = 34)	$29,70 \pm 3,54$	$51,69 \pm 0,97$

Водночас у вагітних із ПОФШМ середня концентрація прогестерону, знаходячись в межах фізіологічної норми як у другому ( $185,85 \pm 6,01$  нм/л), так і у третьому ( $396,32 \pm 20,48$  нм/л) триместрі вагітності, була майже в 2 рази нижчою, ніж у вагітних жінок контрольної групи ( $358,0 \pm 40,57$  нм/л у другому і  $679,43 \pm 60,0$  нм/л у третьому триместрі,  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Таблиця 2. Середні концентрації прогестерону у вагітних основної та контрольної групи в 2 і 3 триместрах, М ± m**

	Прогестерон, нм/л	
	22–23 тижні вагітності	32–33 тижні вагітності
Основна група (n = 63)	$185,85 \pm 6,01^*$	$396,32 \pm 20,48^*$
Контрольна група (n = 34)	$358,0 \pm 40,57$	$679,43 \pm 60,0$

\* різниця статистично вірогідна в порівнянні з контрольною групою,  $p < 0,05$

Зсув естроген-прогестеронової рівноваги у вагітних із ПОФШМ у бік естрогенів сприяє підвищенню активності  $\alpha_2$ -адренорецепторів, зниженню представництва і активності  $\beta$ -адренорецепторів, відіграючи одну з провідних ролей у порушенні нормального тону мати [23, 33, 34]. На особливу увагу заслуговує роль прогестерону в забезпеченні функціональної повноцінності обтураційних здібностей внутрішнього вічка і шийки матки в цілому під час вагітності [18, 27, 33]. Саме прогестерон забезпечує замкнений стан внутрішнього і зовнішнього вічка ШМ, тісне прилягання одна до одної стінок ЦК і бактерицидні властивості його слизової пробки. Зниження процесів біосинтезу або підвищення процесів метаболізму прогестерону під час вагітності зазвичай реалізується збільшенням діастазу внутрішнього вічка, що в подальшому призводить до кли-

новидної трансформації ЦК і відкриття ШМ. Відносна гіпопрогестеронемія (коефіцієнт естроген-прогестеронового співвідношення у вагітних основної групи на 36,8% перевищував аналогічний показник групи контролю) також сприяє прогресуванню імуносупресії у вигляді змін активності провідних ланок клітинного (зростання чисельності прозапальних Th<sub>1</sub>-лімфоцитів) і гуморального (підвищений біосинтез симетричних цитотоксичних антитіл і зростання активності лімфокін-активованих клітин) імунітету, що сприяє активації всіх осередків хронічної інфекції як у статевих шляхах, так і поза ними з одного боку і розвитку передчасної скоротливої діяльності матки з іншого [2, 4].

Однією з особливостей фізіологічного перебігу вагітності є постійне і стрімке зростання біосинтезу плацентарних гормонів майже до терміну доношеної вагітності. Так, за час фізіологічного прогресування вагітності біосинтез прогестерону збільшується майже у 8–10 разів, і лише після 37 тижня швидкість метаболізму цього гормону перевищує швидкість його продукції. До того ж, кратність підвищення концентрації прогестерону при фізіологічній вагітності приблизно в 10 разів перевищує аналогічний показник щодо естрогенів, внаслідок чого до моменту початку пологів плацента синтезує за добу приблизно до 250–300 мг прогестерону. Як свідчать літературні джерела [22], провідним метаболічним фактором, що регулює швидкість синтезу прогестерону з холестерину, є достатній рівень трансферу до плаценти ліпопротеїдів низької щільності, які виробляються материнською печінкою. В свою чергу плацента конвертує холестерин через прегненолон у прогестерон, обходячи його подальший метаболізм в андростендіон за рахунок відсутності в плаценті 17 $\alpha$ -гідроксилази. Виходячи з цього, одним із механізмів зниження біосинтезу прогестерону в організмі вагітних основної групи з високою долею вірогідності можуть бути захворювання печінки, які реєструвалися у вагітних із ПОФШМ у 41,3% випадків, що у 4,7 рази вище за показник контрольної групи (8,8% випадків,  $p < 0,01$ ).

Результати наших досліджень показали, що у вагітних досліджуваних груп в динаміці спостереження відбувалося прогресуюче збільшення продукції естрадіолу, а показники його концентрації не мали достовірних розбіжностей. Динаміка зростання концентрації прогестерону зі збільшенням терміну вагітності у вагітних основної групи була повільнішою, що свідчить про збереження стану відносно-го прогестеронового дефіциту, який клінічно проявляється маніфестацією клінічних і УЗД-ознак ПОФШМ у цих жінок.

У вагітних із ПОФШМ, які здебільшого мають обтяжений звичним невиношуванням і недоношуванням акушерський анамнез, вагітність зазвичай перебігає на тлі хронічного стресу [7, 21, 24]. Фізіологічний перебіг вагітності характеризується балансом позитивних і негативних сторін дії кортизолу. До перших належить активація продукції хоріонічного гонадотропіну людини, супресивний вплив на клітинний і гуморальний імунітет, стимуляція росту та інвазії трофобласту, до других – обмеження функціонування цитокін-простагландинової системи сигналізації, інгібіція росту плаценти і зародка внаслідок активації інгібітора-1, а також індукція апоптозу [32]. Отже, для підтримки гомео-

стазу під час вагітності необхідною є саме адекватна продукція і концентрація кортизолу.

За даними наших досліджень, вагітним основної групи у другому триместрі притаманна висока концентрація кортизолу в плазмі крові ( $263,50 \pm 6,07$  мг/мл), яка на 31,5% перевищує показник, загально припустимий для цього терміну гестації, і на 54,7% – аналогічний показник групи контролю ( $121,0 \pm 3,93$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Враховуючи той факт, що концентрація кортизолу в міометрії зростає у 9 разів при підвищенні його концентрації в плазмі крові в 3 рази [6], більшість ускладнень під час вагітності пов'язують із порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду. Негативний вплив підвищеного вмісту кортизолу на організм людини не викликає сумнівів [5, 26, 31]. Стрес материнського організму викликає активацію системи гіпокамп-гіпоталамус-гіпофіз-наднирникова залоза вагітної, внаслідок чого синтезується велика кількість кортизолу. За фізіологічного перебігу вагітності надлишки кортизолу інактивуються відповідними ферментами плаценти, а в разі порушень плацентарного гомеостазу високі концентрації кортизолу негативно впливають на плід. Останніми роками встановлено, що підвищена кількість кортизолу, яка легко долає трансплацентарний бар'єр, в змозі викликати розвиток патологічних станів, які зазвичай проявляються в дитячому і підлітковому віці. Доведено тісний взаємозв'язок між внутрішньоутробним стресом і низькою масою при народженні, що супроводжується стійким підвищенням базального і стрес-індукованого вмісту глюкокортикоїдів у дорослих осіб [28, 29].

В динаміці вагітності концентрація кортизолу в сироватці крові вагітних основної групи прогресивно зростала, сягнувши в 32–33 тижні в середньому  $302,0 \pm 11,2$  нг/мл, що є верхньою межею фізіологічної норми, та майже вдвічі перевищивши аналогічний показник у групі контролю ( $158,84 \pm 6,85$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

**Таблиця 3. Середні концентрації кортизолу у вагітних основної і контрольної групи в 2 і 3 триместрах, М ± m**

	Кортизол, нг/мл	
	22–23 тижні вагітності	32–33 тижні вагітності
Основна група (n = 63)	$263,50 \pm 6,07^*$	$302,0 \pm 11,2^*$
Контрольна група (n = 34)	$121,0 \pm 3,93$	$158,84 \pm 6,85$

\* різниця статистично вірогідна в порівнянні з контрольною групою,  $p < 0,05$

Враховуючи стресову природу досліджуваного гормону, можна вважати, що стабілізація його концентрації пов'язана зі зменшенням стресового навантаження, яке обумовлено зростанням вірогідності виживання недоношеного немовляти в цьому терміні вагітності.

Показники концентрації пролактину в сироватці крові вагітних жінок із ПОФШМ як у II, так і в III триместрі виявилися підвищеними і в порівнянні з фізіологічною нормою, і відносно показника цього гормону у вагітних контрольної групи. Вони сягали відповідно  $320,50 \pm 59,74$  нг/мл і  $440,82 \pm 25,87$  нг/мл, майже в 3 і 2 рази перевищивши середній показник у жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ). (табл. 4).

Не викликає сумнівів взаємообумовленість підвищеної концентрації пролактину і передчасної скоротливої діяль-

**Таблиця 4. Середні концентрації пролактину у вагітних основної і контрольної групи в 2 і 3 триместрах, М ± m**

	Пролактин, нг/мл	
	22–23 тижні вагітності	32–33 тижні вагітності
Основна група (n = 63)	$320,50 \pm 59,74^*$	$440,82 \pm 25,87^*$
Контрольна група (n = 34)	$114,29 \pm 3,19$	$230,81 \pm 3,20$

\* різниця статистично вірогідна в порівнянні з контрольною групою,  $p < 0,05$

ності матки, оскільки підвищення рівня цього гормону виявляється при стресових ситуаціях, а при невиношуванні і недоношуванні гіперпролактинемія реєструється у кожній третій вагітній [10]. Дослідженнями Т.Ф. Татарчук і співавторів (2016) виявлено зворотній корелятивний зв'язок між рівнями стрес-реалізуючих, гонадотропних і статевих стероїдів, зокрема у співвідношенні пролактин/прогестерон [25]. Тому стає очевидною роль у патогенезі раннього переривання вагітності, що розвивається на тлі підвищеного біосинтезу пролактину, прогресуючої недостатності жовтого тіла з низькою секреторною активністю. При цьому вміст прогестерону в сироватці крові знижується майже в 3 рази і зберігається на низькому рівні протягом усієї лютеїнової фази. А в II і III триместрах вагітності гіперпролактинемія призводить до прогресування плацентарної дисфункції, яка супроводжується дисбалансом основних плацентарних гормонів, порушеннями кровоплину в матково-плацентарному і плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами в плаценті [9].

Поряд із серотоніном тригерами біосинтезу пролактину гіпофізом виступають естрогени. Але сьогодні безперечним фактом є біосинтез позагіпофізарного пролактину децидуальним ендометрієм і синцитіотрофобластом [14], який бере участь в осморегуляції амніотичної рідини і разом із децидуальним релаксином регулює скоротливість міометрія. Його секреція не пригнічується природним прогестероном та його похідними, що в цілій низці випадків реалізується в невиношуванні вагітності. Негативний вплив підвищених концентрацій пролактину на печінку також є причиною зниження рівня глобуліну, який зв'язує стероїди, а це, в свою чергу, сприяє зростанню рівня вільних естрогенів у плазмі крові вагітної.

### ВИСНОВОК

Порушення obturaційної функції шийки матки у першовагітних і першороділь із недиференційованою дисплазією сполучної тканини є однією з провідних причин невиношування вагітності у II і III триместрі. Таким вагітним притаманна плацентарна дисфункція, яка проявляється нестабільністю біосинтезу гормонів плаценти, зсувом естроген-прогестеронового співвідношення у бік відносної гіперестрогенії на тлі підвищених концентрацій стрес-реалізуючих гормонів – кортизолу і пролактину. Виявлені закономірності гормонального дисбалансу потребують корекції натуральними прогестинами з вираженими нейрорепротекторними й анксиолітичними властивостями та високою біодоступністю.

- Антипкин, Ю.Г. Основные направления развития перинатальной медицины / Ю.Г. Антипкин, Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 5–7. Antypkin, Y.G., Davydova, Y.V. "The main directions of perinatal medicine development." Reproductive Endocrinology 2.4 (2012): 5–7.
- Венцківська, І.Б. Клініко-лабораторні прояви імунологічних механізмів передчасних пологів / І.Б. Венцківська, О.С. Загородня // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – Т. 1. – С. 100–102. Ventskiivska, I.B., Zagorodnia, O.S. "Clinical and laboratory signs of immunological mechanisms of preterm birth." Actual issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology 1 (2013): 100–2.
- Венцківська, І.Б. Клініко-статистичні особливості занадто передчасних пологів / І.Б. Венцківська, В.В. Біла, С.С. Леуш, О.Б. Маланчук, О.С. Загородня // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 10 (76). – С. 86–88. Ventskiivska, I.B., Bila, V.V., Leush, S.S., et al. "Clinical and statistical features too premature birth." Women's health 10.76 (2012): 86–8.
- Воробйова, І.І. Стан імунітету та особливості мікробіоценозу пологових шляхів у жінок із загрозою передчасних пологів / І.І. Воробйова, С.І. Могілевська, А.А. Живецька-Денисова // Здоров'я жінчини. – 2011. – № 9. – С. 91–95. Vorobiova, I.I., Mohilevska, S.I., Zhyvetska-Denysova, A.A. "State of immunity and features of microbiota birth canal in women with threatened preterm labor." Women's health 9 (2011): 91–5.
- Гончаров, Н.П., Колесникова, Д.С. Кортикостероїди: метаболізм, механізм действия и клиническое проявление. – М.: Изд-во «Адамант». – 2002. – 180 с. Goncharov, N.P., Kolesnikova, D.S. Corticosteroids: metabolism, mechanism of action and clinical manifestation. Moscow. Publishing house "Adamant" (2002): 180 p.
- Довжикова, І.В. Кортизол при беременності (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76). – Ч. 1. – С. 226–229. Dovzhikova, I.V. "Cortisol during pregnancy (literature review)." Bulletin of ESSC SB of RAMS 6.76 Part I (2010): 226–9.
- Жук, С.І. Ефективне попередження передчасних пологів: від науки до практики / С.І. Жук // Жіночий лікар. – 2013. – № 1. – С. 16–20. Zhuk, S.I. "Effective prevention of premature birth: from science to practice." Women doctor 1 (2013): 16–20.
- Жук, С.І. Психологічні аспекти невіношування вагітності (огляд літератури) / С.І. Жук, О.Д. Щуревська, В.П. Вітер // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 132–136. Zhuk, S.I., Shchurevska, O.D., Viter, V.P. "Psychological aspects of pregnancy loss (literature review)." Neonatology, surgery and perinatal medicine 1.2 (2011): 132–6.
- Забаровська, З.В. Нарушения углеводного обмена во время беременности. Ч. I. Гормонально-метаболические изменения при физиологически протекающей беременности. Эндокринологическая помощь и принципы обучения беременных женщин при нарушениях углеводного обмена. – Минск: БГМУ. – 2010. – 142 с. Zabarovskaya, Z.V. Disorders of carbohydrate metabolism during pregnancy. Part I. Hormonal and metabolic changes during physiological pregnancy. Endocrinology assistance and principles of pregnant women training in disorders of carbohydrate metabolism. Minsk. State Medical University of Belarus (2010): 142 p.
- Заболотна, М.Л. Пролактин, хоріонічний гонадотропін, кортизол та простагландин Е2 у крові вагітних із галактореєю при невіношуванні / М.Л. Заболотна // ПАГ. – 2003. – № 1. – С. 89–91. Zabolotna, M.L. "Prolactin, human chorionic gonadotropin, cortisol and prostaglandin E2 in the blood of pregnant women with galactorrhoea at miscarriage." PAG 1 (2003): P. 89–91.
- Зарічанська, Х.В. Вміст глікопротеїнів та вуглеводних компонентів слизу цервікального каналу в жінок із істміко-цервікальною недостатністю / Х.В. Зарічанська // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1. – С. 155–157. Zarichanska, H.V. "The content of glycoproteins and carbohydrate components of cervical mucus in women with cervical incompetence." Actual issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology 1 (2013): 155–7.
- Іванюта, С.О. Передчасні пологи (клінічна лекція) / С.О. Іванюта // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 1 (3). – С. 71–75. Ivaniuta, S.O. "Preterm labor (clinical lecture)." Neonatology, surgery and perinatal medicine 1.3 Vol. II (2012): 71–5.
- Камінський, В.В. Цитокінові провісники передчасних пологів при вагітності після запліднення in vitro та переносу ембріонів у порожнину матки / В.В. Камінський, Л.І. Сегедій // Практична медицина. – 2011. – № 4, Том XVII. – С. 135–145. Kaminskiy, V.V., Segedyi, L.I. "Cytokines predictors of preterm delivery during pregnancy after in vitro fertilization and transfer of embryos into the uterine cavity." Practical Medicine 4.XVII (2011): 135–45.
- Керимли, Л.М. Прогностическая роль изменений молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности. Автореф. дис. ... к. мед. н. / Л.М. Керимли. – М. – 2012. – 26 с. Kerimli, L.M. Prognostic role of changes in the molecular polymorphism of prolactin during pregnancy. Thesis abstract for PhD degree. Moscow (2012): 26 p.
- Кесова, М.І. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика / М.И. Кесова // Автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.01. – М. – 2012. – 46 с. Kesova, M.I. Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: pathogenesis, clinical features, diagnosis. Thesis abstract for MD degree, specialty 14.01.01. Moscow (2012): 46 p.
- Коньков, Д.Г. Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини / Д.Г. Коньков, А.В. Чернов, І.Л. Кукуруза // Вісн. морфології. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 193–197. Konkov, D.G., Chernov, A.V., Kukuruza, I.L. "Modern research aspects predictors of preterm birth in terms of evidence-based medicine." Herald of morphology 18.1 (2012): 193–7.
- Луб'яна, С.С. Рівень вільного естріолу у вагітних із загрозою передчасних пологів / С.С. Луб'яна, В.В. Макагонова, Р.О. Литкін // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 111–112. Lubiana, S.S., Makahonova, V.V., Lytkin, R.O. "The level of free estriol in pregnant women with threatened preterm labor." Ukrainian medical almanac 15.5 (2012): 111–2.
- Марченко, Н.Є. Чинники ризику загрози передчасних пологів у II триместрі вагітності / Н.Є. Марченко // Здоров'я жінчини. – 2013. – № 3. – С. 206–208. Marchenko, N.E. "Risk factors threat of premature birth in the second trimester." Women's health 3 (2013): 206–8.
- Мицнер, О.П. Использование корреляционного и регрессионного анализ в медицинских исследованиях (первое сообщение) / О.П. Мицнер // Біль, знеболювання й інтенсивна терапія. – 2000. – № 3. – С. 75–78. Mintzer, O.P. "Using correlation and regression analysis in medical research (the first report)." Pain, anesthesia and intensive care 3 (2000): 75–8.
- Мицнер, О.П. Организация и логика завершения статистического исследования в медицине / О.П. Мицнер // Біль, знеболювання й інтенсивна терапія. – 2001. – № 4. – С. 74–78.
- Mintzer, O.P. "The organization and the logic of statistical research completed in medicine." Pain, anesthesia and intensive care 4 (2001): 74–8.
- Назаренко, Л.Г. О влиянии прогестероновой поддержки на психоэмоциональное состояние беременных с риском невынашивания / Л.Г. Назаренко, Н.А. Кругова // Жіночий лікар. – 2014. – № 2. – С. 46–51. Nazarenko, L.G., Krugova, N.A. "The effect of progesterone to support psycho-emotional state of pregnant women with a risk of miscarriage." Women doctor 2 (2014): 46–51.
- Резников, А.Г. Прогестерон, беременность и здоровье плода / А.Г. Резников // Доктор. – 2009. – № 5. – С. 43–45. Reznikov, A.G. "Progesterone, pregnancy and health of the fetus." Doctor 5 (2009): 43–5.
- Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2011. – 224 с. Sidelnikova, V.M. Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss: manuals and clinical protocols. 2nd ed. Moscow. MEDpress-inform (2011): 224 p.
- Татарчук, Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 34–40. Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V. "Treatment of stress-induced luteal phase deficiency." Reproductive Endocrinology 2 (2011): 34–40.
- Татарчук, Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Здоров'я жінчини. – 2016. – № 3. – С. 18–22. Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V. "Treatment of stress-induced luteal phase deficiency." Women's health 3 (2016): 18–22.
- Татарчук, Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – Т. 3, № 5. – С. 2–9. Tatarchuk, T.F. "Stress and reproductive function of women." International Journal of Endocrinology 3.5 (2006): 2–9.
- Dodd, J.M., Crowther, C.A. "The role of progesterone in prevention of preterm birth." Int J Womens Health 1 (2009): 73–84.
- Dodic, M., Peers, A., Coghlan, J.P., Wintour, M. "Can excess glucocorticoid in utero, predispose to cardiovascular and metabolic diseases in middle age?" Trends in Endocrinology and Metabolism 10 (1999): 86–91.
- Dodic, M., Abouantoun, T., O'Connor, A., et al. "Programming effects of short prenatal exposure to cortisol." The FASEB Journal 16.9 (2002): 1017–26.
- Koga, K., Aldo, P.B., Mor, G. "Toll-like receptors and pregnancy: Trophoblast as modulator of the immune response." Obstet Gynaecol Res 35.2 (2009): 191–202.
- Li, Z.-F., et al. "Imprinting of excess effect of glycocorticoids in prenatal period on 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type I expression by liver of adult rats." Acad J Second Mil Med Univ 26.1 (2005): 61–4.
- Michael, A.E., Papageorghiou, A.T. "Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy." Human Reproduction Update 14.5 (2008): 497–517.
- Romero, R., Nicolaides, K., et al. "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decrease preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data." Amer J Obstet Gynec 206 (2012): 124.
- Vidaeff, A., Ramin, S. "From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence." Am J Perinatol 23.1 (2006): 3–14.

**ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ВАГІТНИХ ІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИМ ПОРУШЕННЯМ ОБТУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ**

**І.А. Жабченко**, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України»

**В.Ф. Олешко**, аспірант відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України»

**О.М. Бондаренко**, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України»

**О.Р. Сюдмак**, мол. наук. співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ НАМН України»

Жінки з недиференційованою дисплазією сполучної тканини і порушеннями обтураційної функції шийки матки при гестації становлять значну частину всього контингенту вагітних, які внаслідок екстремальних передчасних пологів формують показники перинатальної захворюваності і смертності. Неухильне зростання числа першовагітних і першороділь із цієї патологією в популяції вагітних свідчить про наявність порушень гормонального гомеостазу в таких жінок. Отже, для визначення пріоритетів антенатального спостереження необхідні чіткі уявлення про стан гормонального гомеостазу в таких вагітних.

Автори статті провели проспективне обстеження в динаміці гестації (22–23 і 32–33 тижні) 63 вагітних із порушенням обтураційної функції шийки матки (основна група) і 34 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). У вагітних обстежуваних груп методом імуноферментного аналізу вивчалися концентрації гормонів плаценти (естрадіол, прогестерон), гіпофізу (пролактин) та наднирникових залоз (кортизол), які найбільше впливають на перебіг вагітності.

Результати досліджень свідчать про наявність у вагітних основної групи плацентарної дисфункції, яка проявлялася нестабільністю біосинтезу гормонів плаценти, уповільненим наростанням вмісту прогестерону в динаміці вагітності, середні концентрації якого, знаходячись в межах норми, були значно нижчими, ніж у вагітних групи контролю. Це обумовило зсув естроген-прогестеронової рівноваги в бік відносної гіпопрогестеронемії, що і призвело до маніфестації проявів функціональної неспроможності шийки матки. Одночасно у вагітних основної групи відзначалося суттєве підвищення концентрації в плазмі крові стрес-індукованих гормонів – кортизолу і пролактину, гіперпродукція яких зазвичай супроводжується підвищенням тону м'язів і розвитком передчасної скоротливої діяльності матки.

Таким чином, вагітним із порушенням функціональної повноцінності шийки матки притаманна плацентарна дисфункція і підвищення біосинтезу стрес-індукованих гормонів гіпофізу і наднирникових залоз. Для корекції виявлених порушень гормонального гомеостазу в таких жінок доцільно застосовувати препарати натурального прогестерону з вираженими нейротропними й анкіолітичними властивостями та високою біодоступністю.

**Ключові слова:** порушення обтураційної функції шийки матки, невиношування, гормони плаценти, стрес-індуковані гормони, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

**ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ НАРУШЕНИЕМ ОБТУРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ**

**І.А. Жабченко**, д. мед. н., профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

**В.Ф. Олешко**, аспирант отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

**Е.Н. Бондаренко**, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

**О.Р. Сюдмак**, мл. науч. сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Женщины с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушениями обтурационной функции шейки матки при гестации составляют значительную часть всего контингента беременных, формирующих в результате экстремально ранних преждевременных родов показатели перинатальной заболеваемости и смертности. Неуклонный рост числа впервые беременных и первородящих с этой патологией в популяции беременных свидетельствует о наличии нарушений гормонального гомеостазу у таких женщин. Следовательно, для определения приоритетных направлений программы антенатального наблюдения таких беременных необходимы четкие представления о состоянии их гормонального гомеостазу.

Авторы статьи провели проспективное обследование в динамике гестации (22–23 и 32–33 недели) 63 беременных с нарушением обтурационной функции шейки матки (основная группа) и 34 беременных с физиологическим течением беременности (контрольная группа). У беременных обследованных групп методом иммуноферментного анализа изучались концентрации гормонов плаценты (эстрадиол, прогестерон), гипофиза (пролактин) и надпочечников (кортизол), которые больше всего влияют на течение беременности.

Результаты исследований свидетельствуют о наличии у беременных основной группы плацентарной дисфункции, проявляющейся нестабильностью биосинтеза гормонов плаценты, замедленным нарастанием концентрации прогестерона в динамике беременности, средние концентрации которого, находясь в пределах нижней границы физиологической нормы, были значительно ниже, чем у беременных контрольной группы. Это привело к смещению эстроген-прогестеронового равновесия в сторону относительной гипопрогестеронемии, которая является основным звеном патогенеза манифестации неспособности шейки матки. Одновременно у беременных основной группы отмечалось достоверное повышение концентрации в плазме крови стресс-индуцированных гормонов – кортизола и пролактина, гиперпродукция которых сопровождается повышением тонуса и развитием преждевременной сократительной деятельности матки.

Таким образом, для беременных с нарушением функциональной состоятельности шейки матки характерна плацентарная дисфункция и повышение продукции стресс-индуцированных гормонов гипофиза и надпочечников. Для коррекции выявленных нарушений гормонального гомеостазу у таких беременных целесообразно использовать препараты натурального прогестерона с выраженными нейротропными и анксиолитическими свойствами.

**Ключевые слова:** нарушение обтурационной функции шейки матки, невынашивание, гормоны плаценты, стресс-индуцированные гормоны, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

**FEATURES OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF THE CERVIX OBSTRUCTIVE FUNCTION**

**I.A. Zhabchenko**, MD, professor, chief of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

**V.F. Oleshko**, postgraduate student at the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

**O.M. Bondarenko**, PhD, senior researcher at the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

**O.R. Siudmak**, junior researcher at the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Women with the undifferentiated connective tissue dysplasia and violation of the cervix obstructive function during pregnancy form a considerable part of the contingent of pregnant women that in the case of extremely early premature birth forming the perinatal morbidity and mortality rates. The steady increase in the number of first time pregnant and nulliparous with this disease in a population of pregnant women indicates the presence disorders of hormonal homeostasis in these women. Consequently, clear visions about a hormonal homeostasis state of such pregnant women are needed for the prioritizing of antenatal surveillance programs.

Authors have conducted a dynamic prospective (22–23 and 32–33 weeks) study of 63 pregnant women with violation of the cervix obstructive functions (main group) and 34 pregnant women with physiological pregnancy (control group). The concentrations of the most influential hormones on the pregnancy course, such as placental hormones (estradiol, progesterone), pituitary gland (prolactin) and adrenal gland (cortisol) have been studied by the usage of ELISA in pregnant women of the survey samples.

The results of the research has been shown that there is a placental dysfunction in the pregnant women of the main group that is manifested by instability of the placental hormones biosynthesis, delayed increase in the progesterone concentration in the dynamics of pregnancy, mean concentrations of which were within lower limit of physiological normal state and were significantly lower than in pregnant women of the control group. So this leads to a shift in the estrogen and progesterone balance in the direction of relative hypoprogesteronemia, which is the main link of manifestation pathogenesis of the functional cervical incompetence. At the same time in pregnant women of the main group in blood serum was noticed a significant increase of concentrations of stress-induced hormones, such as cortisol and prolactin, hyperproduction of which is accompanied by the hyper tonus and development of premature uterine activity.

Thus, the placental dysfunction and increased production of stress-induced hormones of the pituitary and adrenal glands are typical for the pregnant women with violation of the functional cervical incompetence. For correction of the hormonal homeostasis disorders that were found in such pregnant women is advisable to use natural progesterone with evident neurotropic and anxiolytic properties.

**Keywords:** violation of cervix obstructive function, miscarriage, placental hormones, stress-induced hormones, undifferentiated connective tissue dysplasia.